A L L O A L B U M I N Ä M I E

(MENSCHLICHE SERUMALBUMINVARIANTEN)

Bernhard Loy

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

AUS DEM INSTITUT FÜR KLINISCHE CHEMIE
AM KLINIKUM GROSSHADERN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. M. Knedel

ALLOALBUMINÄMIE
(MENSCHLICHE SERUMALBUMINVARIANTEN)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Loy aus Budweis

München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter :	Prof.Dr.A.Fateh-Moghadam
Mitberichterstatter :	Prof.Dr.M.Knedel
Dekan :	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 22.3.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	1
2.	Geschichtlicher Überblick	3
3.	Nomenklatur	6
4.	Genese	8
5.	Elektrophoretisches Verhalten	9
6.	Darstellung und Nachweis	13
7.	Vergleichsuntersuchungen und Einordnung	16
8.	Weitere Möglichkeiten einer Klassifizierung von Albuminvarianten	21
9.	Strukturanalysen	22
10.	Antigenetische Eigenschaften	24
11.	Bindungscharakteristika	26
12.	Sedimentationsanalyse	28
13.	Hitzebeständigkeit	28
14.	Lagerungsbeständigkeit	29
15.	Isoelektrischer Punkt	29
16.	Enzymatische Funktion	29
17.	Genetik	29
18.	Koppelungsuntersuchungen	32
19.	Koppelung mit Gc- Gruppen	33
20.	Beziehung zu anderen Anomalien, Krankheiten bzw. Krankheitsgruppen	35
21.	Populationsgenetik	37
22.	Bedeutung	40
23.	Die monomeren Serumalbuminvarianten	43
24.	Unklassifizierte Alloalbumine	49
25.	Dimere Albuminvarianten	49
26.	Die transitorische Bisalbuminämie	52
27.	Alloalbuminämie bei Tieren	60
28.	Eigene Beobachtung	69
28.1.	Untersuchungsgut	69

Seite

28.2. Methodik 69
28.3. Ergebnisse 71
28.3.1. Monomere Alloalbuminämie 71
28.3.2. Dimere Bisalbuminämie 76
28.3.3. Transistorische Bisalbuminämie 78
29. Diskussion 82
30. Zusammenfassung 86
31. Literatur 89

1. Einleitung und Fragestellung

Das menschliche (und tierische) Serumalbumin ist eine einfache Polypeptidkette, Molekulargewicht 66.000 - 69.000, Sedimentationskonstante ($S_{20\,w}$) 4,6 S, die aus einem kompliziert angeordneten Kern, umgeben von einer mehr flexiblen Oberfläche besteht. Die Aminosäuresequenz des Albumins konnte jedoch bis heute noch nicht entgültig bestimmt werden (50,71,143,183,237).

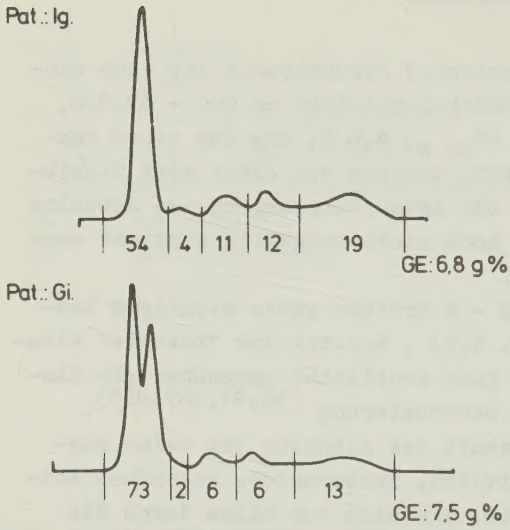
Dank einer Häufung von S - S Brücken sowie niedrigem isoelektrischen Punkt (I.P. 4,9) , besitzt das "robuste" Albuminmolekül eine relativ gute Stabilität gegenüber pH- Einflüssen und thermischer Denaturierung (56,91,167,223).

Die bedeutendste Eigenschaft des Albumins ist seine physiologische Bindungsaktivität, insbesondere gegenüber Anionen, Kationen und Wasser. Sie wird vor allem durch die große Plastizität und Konfigurationsadaptabilität des Albumins reversibel möglich (32,56,91,105,143,183,186,239).

Als mögliche Erklärung dieser Alloplastizität wird die N - F Transformation angenommen (91,167,186).

Albumin bildet mit etwa 60% die weitaus größte unter Standardbedingungen elektrophoretisch einheitlich darstellbare Proteingruppe des Humanserums (43,56,91,143,167,183,239). Es wird die Existenz mehrer Molekulararten vermutet, die jedoch nicht direkt genetisch determiniert werden, sondern auf Änderungen der Sekundär- und Tertiärstruktur zurückzuführen sind. Eine solche Mikroheterogenität kann bei elektrophoretischen Untersuchungen der Albumine unterhalb ihres isoelektrischen Punktes und bei fraktionierten Salzfällungen beobachtet werden (69,123,134,167).

Von dieser Mikroheterogenität der Albumine ist nach Tárnoky (198) die sogenannte Doppelalbuminämie (Abb. 1) streng zu unterscheiden, die man als Ausdruck einer Gruppenspezifität im Albuminbereich als eine permanente (oder vorübergehende) Verdoppelung der Albuminbande in der Standardelektrophorese findet (1 bis 10,12,13,14,16,18 bis 21,23 bis 44,



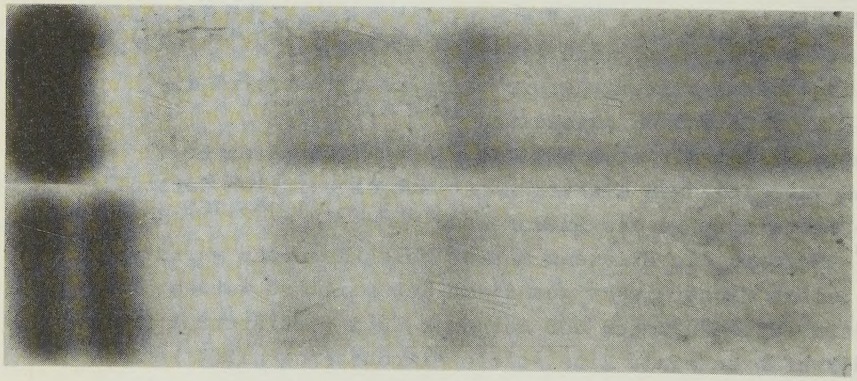


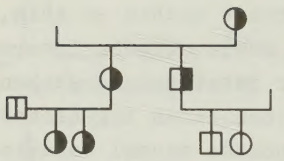
Abb. 1. Serumelektrophorese eines Patienten mit Doppelalbuminämie im Vergleich zu einem Normalserum. (Eigene Beobachtung).

47,48,51,52,55,58 bis 67,70,72 bis 75,77 bis 82,86 bis 90, 92,94 bis 104,106,107,109 bis 115,119,121,124,126,127,129, 130,131,135 bis 145,147,149 bis 153,155 bis 164,166,169 bis 180,182 bis 186,188,189,191,193 bis 206,208 bis 228,230 bis 240).

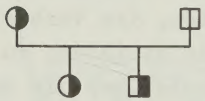
Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit möchte es sein, anhand eingehenden Literaturstudiums, sowie eigener Untersuchungen eine umfassende Darstellung der Entstehungsursachen, der Genetik und der physikalisch- chemischen Eigenschaften dieser vererbten, in der Elektrophorese anomal wandernden Albuminkomponente, in allen ihren bis heute bekannten Formen zu geben. Es soll weiterhin über die Nomenklatur, die Darstellungs- und Nachweismöglichkeiten, die Verbreitung in bestimmten Bevölkerungsgruppen, die Beziehung zu anderen Serumproteinen und Krankheiten, sowie über die Bedeutung dieser Albuminanomalie berichtet werden. Auch die jeweiligen Albuminvariantentypen sollen kurz beschrieben werden. Die Genese und die klinische Bedeutung der transitorischen Bisalbuminämie sollen ebenfalls dargestellt werden. Ein kurzer Überblick der Albuminvarianten bei Tieren soll die Arbeit anschließend ergänzen.

2. Geschichtlicher Überblick

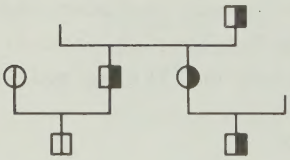
Durch Sippenuntersuchungen gelang Knedel (106) und unabhängig davon Nennstiel und Brecht (144) erstmals im Jahre 1957 die nicht geschlechtsgebundene Vererbung der Doppelalbuminämie nachzuweisen (Abb. 2). Sie nannten die langsame Albuminkomponente übereinstimmend A_2 und die normale A_1. Knedel (106) wies als erster darauf hin, daß diese Anomalie Krankheitsunabhängig ist. Von Earle et al. (60) wurde die anomal wandernde Bande als B bezeichnet. Der Name Albumin B wurde später von Weitkamp für alle europäischen Albuminvarianten mit gleicher elektrophoretischen Mobilität verwendet. Eine "Aufspaltung" des Albumingipfels in der Elektrophorese wurde jedoch schon im Jahre 1949 von Mahaux und Del-



KNEDEL 1957



NENNSTIEL UND
BECHT 1957



WUHRMANN 1959
SIPPE VON SCHEURLEN

Abb. 2. Die ersten Sippen mit Doppelalbuminämie.

court [125] bei zwei Mixödempatienten beobachtet. 1951 und 1955 folgten weitere Berichte [83,179] über eine ähnliche "Aufgipfelung" oder "Aufsplitterung" der Albuminfraktion bei Patienten mit Eklampsie und Diabetes. Auf Lieme 1960 [230] geht die heute allgemein anerkannte Hypothese zurück, daß die Gene, die die Synthese von normalen Al^n und abnormen Albumin Al^{ab} kontrollieren, Allele sind. Bei der Heterozygotie kommen beide Gene zum Ausdruck, so daß die Erblichkeit dem kodominanten Typ entspricht. Ähnliche genetische Interpretation wurde unabhängig davon von Earle et al. [60] vorgeschlagen. Durch die zuerst von Melartin und Blumberg 1966 [136] entdeckten homozygoten Merkmalsträger fand die Vermutung, daß die Allele an einem einzigen Locus wirksam sind, ihre Bestätigung.

Der erste Versuch, einen Unterschied in der Molekularstruktur zwischen normalen Albumin und einer erblichen Albuminvariante nachzuweisen, ist Gitlin et al. [82] 1961 zu verdanken. Sie fanden im Albumin B zwei anomale Peptide nach Trypsin- Hydrolyse und eins nach Chymotrypsin- Hydrolyse. Cook et al. [51] 1961 vermuteten zum ersten Male einen gemeinsamen Genort von Albumin und anderen Plasmaproteinen. Sie fanden jedoch keine Verbindung mit "irgendeinem anderen genetisch kontrollierten Plasmaprotein ..." . Den Beweis einer Koppelung zwischen dem Albuminlocus und dem Locus für die gruppenspezifische Komponente (Gc) konnten erst Weitkamp et al. [211] 1966 erbringen. Beide werden auf demselben Chromosom in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander vermutet.

Auch der erste direkte elektrophoretische Vergleich der vererbten Albuminvarianten von 19 nicht untereinander verwandten Familien ist Weitkamp et al. [212] 1966 zuzuschreiben. Sie teilten sie mit Berücksichtigung der elektrophoretischen Mobilität in fünf unterschiedliche Klassen ein :

1. sehr langsam, 2. langsam, 3. schnell,
4. schneller, 5. sehr schnell.

Heute werden in drei verschiedenen Stärkegelelektrophoretischen Systemen [225,226] mehr als 28 "monomere" und

"dimere" Albuminvariantenklassen unterschieden !
Die Aussagekraft dieser elektrophoretischen Systeme bei der Identifizierung der hereditären Albuminvarianten konnte von Winter et al. [237] 1972 durch die Bestimmung der gleichen Aminosäuresubstitution für zwei Varianten, beides Beispiele für Albumin B, bestätigt werden.

3. Nomenklatur

Für die allgemeine Bezeichnung der in der Elektrophorese als Doppelung der Albuminfraktion sichtbaren morphologischen Abweichungen von der Norm werden folgende Synonyma verwendet : Alloalbuminämie [4,24,25,65,113,139,149,153,161,162,173], Doppelalbuminämie [42,65,75,90,92,104,106,107,141,145,170,240], Bisalbuminämie [2,6,10,14,26 bis 29,41,44,61,64,66,74,86,97,127,151,162,163,174,176,184,189,193,198,199,231,234], Dialbuminämie [185], Paralbuminämie [58,142,169], Dysalbuminämie [189].

Der Terminus Alloalbuminämie (griechisch alle ≙ verschieden) ist nach Blumberg et al. [24] für Individuen zu empfehlen, die einen vom herkömmlichen Albumin verschiedenen Typ aufweisen, wobei sie sowohl heterozygot als auch homozygot für diese Variante sein können. Fateh- Moghadam et al. [65] halten den Begriff Alloalbuminämie dem der Doppelalbuminämie für überlegen, da dieser gestattet, auch die homozygote Form der Anomalie zu erfassen. Somit ist die "Doppelalbuminämie", ("Bisalbuminämie", "Dialbuminämie") nur ein Unterbegriff der Alloalbuminämie, und kann für die heterozygote Form der hereditären Alloalbuminämie verwendet werden.
Der Ausdruck Paralbuminämie sollte nicht gebraucht werden, da er falsche Assoziationen zu den Paraproteinämien erweckt [92].
Ähnlich ist auch der Name Dysalbuminämie [189] unkorrekt und sollte zumindest für die erblichen Alloalbuminämien vermieden werden. Auch die Beschreibung der morphologischen Abweichung in der Elektrophorese als "Spaltung der Albuminfraktion" ist irreführend, da sie das Vorhandensein eines

in seiner Gesamtheit abnormen Albumins bedeuten könnte (232). Sie veranlasste einige Autoren das Erbphänomen als dominanttypisch zu beschreiben, nachdem die Aufspaltung bei Individuen gefunden wurde, die für den Zustand heterozygot waren ! Siehe auch "Genetik".

Die Bezeichung der allomorphen Albuminkomponente selbst erfolgte anfangs rein summarisch mit folgenden Symbolen :

A_2 (106,144), B (60), Al^{sl} (slow) (230), Al^{s} (slow) (14), A^{t} (tardus) (185), für die langsam wandernde abnormale Komponente.

Al^{ra} (rapid) (230), Al^{f} (fast) (14), A^{c} (celer) (185), für das schnell wandernde Albumin.

A_1 (106), A (60), Al^{n} (normal) (230), Al^{m} (medium) (14), für das normale Albumin als Bezugsgröße.

Somit entsprechen sich folgende Symbole :

$A_2 = B = Al^{sl} = Al^{s} = A^{t}$

$Al^{ra} = Al^{f} = A^{c}$

$A_1 = A = Al^{n} = Al^{m}$

Zustimmung fand Melartins et al. (139) Vorschlag neu entdeckten Albuminvarianten geographische oder spezifische Namen zu geben, oder sie nach Bevölkerungsgruppen zu benennen. Demnach bezeichnet man die Albuminphänotypen z.B. Albumin/Naskapi (Al/Na), Albumin/Mexiko (Al/Me), Albumin/Paris (Al/Pa) usw. . Die Gene, die diese Phänotypen kontrollieren, wurden Al^{Na}, Al^{Me}, Al^{Pa} ... im heterozygoten, Al^{Na}/Al^{Na}, Al^{Me}/Al^{Me}, Al^{Pa}/Al^{Pa}.... im homozygoten Zustand bezeichnet. Alloalbuminämie Mexiko, Alloalbuminämie Naskapi, Alloalbuminämie Paris usw. ist dann der Name der Anomalie als solcher, wobei auch die Bezeichnung Allomorphie bzw. Allotypie Mexiko, Allomorphie Naskapi, Allomorphie Paris usw. Verwendung finden kann (186).

Nach Weitkamp et al. (220,223,224,226) werden Albuminvarianten, die die gleiche Mobilität in drei Stärkegelelektro-

phoresen haben, nach der zuerst beschriebenen Variante genannt. Siehe auch "Vergleichsuntersuchungen und Einordnung".

4. Genese

Die Ursache für die Entstehung einer monomeren vererbten Alloalbuminämie wird von der überwiegenden Mehrheit der Autoren in einer Genmutation mit der Folge einer unterschiedlichen Aminosäurezusammensetzung der Albuminvariante vermutet (10,58,59,60,65,96,99,126,145,174,177,184,186,216,223,230,232). Die strukturanalytischen Arbeiten von Gitlin et al. (82) und Winter et al. (237) konnten diese Hypothese zumindest für Albumin B bestätigen, indem sie eine Aminosäuresubstitution (Lysin gegen Glutamin) nachweisen konnten (siehe auch "Strukturanalysen").
Die anderen monomeren Albumintypen könnten nach Fateh- Moghadam et al. (65) durch unterschiedliche Sequenzmuster charakterisiert sein, bzw. wie bei Hämoglobintypen durch Aminosäurevariantionen an verschiedenen Stellen. Inwieweit es sich hier um eine Punktmutation, oder um den Ersatz mehrerer Aminosäuren oder sogar ganzer Peptidsegmente handelt, bleibt abzuwarten (198). Für eine Punktmutation spricht nach Seelig et al. (186) auch,daß bei allen hereditären Albuminvarianten kein immunologisch abartiges Verhalten nachgewiesen wurde.
Andere Interprätationen wie z.B. die Persistenz einer fetalen "Postalbumin- Komponente" (17,41,70) oder eine Änderung der Tertiärstruktur des Moleküls, wodurch geladene Gruppen freigelegt oder maskiert würden (177,234), sind für die Albuminmonomere weniger wahrscheinlich.
Interessant ist jedoch die Feststellung Bohls et al. (26), daß bei einem Bisalbuminämiefall freies Tyrosin in einer Menge von 8,75 Mikromol/100 ml Plasma vorhanden war (Mittelwert 5,12 Mikromol/100 ml Plasma). Earle et al. (60) halten es für wahrscheinlich, daß die Veränderungen der Gesamtladung des Albumin durch Substitution von Tyrosin,-

Cystein- oder Lysinresten in der Albuminvariante gegen eine gleiche Zahl von Carboxylresten im normalen Albumin bewerkstelligt werden kann. Der hohe Tyrosinspiegel könnte nach Bohls et al. (26) hierfür von Bedeutung sein. Es ist jedoch schwierig, sich ein Bild der Beziehung zwischen Plasmaproteinen und den freien Plasmaaminosäuren zu machen. Weniger klar ist die Genese der dimeren Albuminvarianten.
Von Laurell und Nilehn (115) wurden zwei alternative Hypothesen vorgeschlagen : einmal verursacht durch ein abnormales Albumingen, das ein strukturell abartiges Albuminmonomer mit betonter Dimerisierungstendenz determiniert, oder aber durch einen erhöhten Metabolitenspiegel ("inborn metabolic error"), der sich an einem Teil des normalen Albumins bindet, woraus eine erhöhte allosterische SH- Gruppenreaktivität und folglich eine Dimerbildung resultieren könnte. Ähnliche Auffassungen wurden auch von anderen Autoren angenommen (98,99,214,220,223).
Denkbar nach Langenbeck (112) ist eine Aminosäuresubstitution, die zu erhöhter Affinität für einen Metaboliten führt, dessen Bindung nicht nur zu allosterisch bedingter Erhöhung der SH- Gruppenreaktivität und Dimerisierung, sondern auch zu gleichsinniger Veränderung der Ladung im Monomer und Dimer führen könnte.
Seelig et al. (186) halten es für nicht ausgeschlossen, daß im Gegensatz zu den monomeren Albuminvarianten, bei den dimeren Formen eine Bildung von fetalem Albumin stattfinden könnte, die bei entsprechender Induktion oder bei einer Mutation im Bereich der regulierenden Gene extrauterin fortbestehen würde. Die Entstehungsursachen der vorübergehenden Bisalbuminämie, siehe im Abschnitt "Transitorische Bisalbuminämie".

5. Elektrophoretisches Verhalten

Die heterozygote Form der monomeren vererbten Alloalbuminämie zeigt sich in der Serumelektrophorese als ein zusätzliches Albuminband (Gipfel), der je nach der Wanderungsgeschwindig-

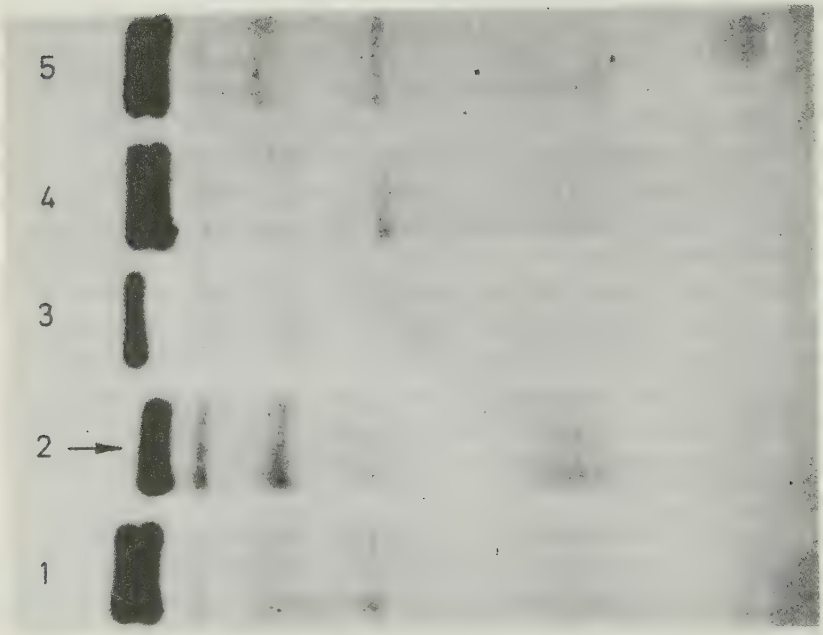


Abb. 3. Zelluloseacetatelektrophorese : 2 langsame homozygote Albuminvariante, 1, 4 und 5 langsame heterozygote Albuminvarianten, 3 normales Serumalbumin (homozygot). Nach Petrini et al. (157).

keit eine kathodische bzw. anodische Position neben der normalen Albuminkomponente einnimmt und mengenmäßig etwa die Hälfte ausmacht (Abb. 1) [10,14,27 bis 35,51,58,62,64,65,70,82,92,95,96,100,101,104,104,107,110,113,114,119,121,126,127,129,130,135,136 bis 145,149 bis 152,157,159,160 bis 164,169,170,173,174,176 bis 180,182,183,185,198,203,211 bis 213,215,217,218,222,224,226,227,230,234,238].

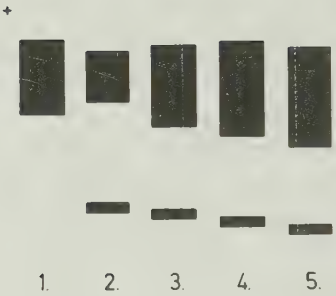
Der homozygote Zustand ist durch eine einzige Albuminkomponente mit anormaler Mobilität gekennzeichnet und nicht ohne weiteres erkennbar, da der Beweglichkeitsunterschied zur Norm nur gering und damit das Elektropherogramm im ganzen recht unauffällig ist (Abb. 3) [14,24,33,127,136,149,157].

Die Albumindimere manifestieren sich als eine Verbreitung der Hauptalbuminbande, mit einer zusätzlichen kleineren (etwa 10 bis 30%) Komponente, die unmittelbar hinter dieser wandert (Abb. 4).

Die erworbenen transitorischen Bisalbuminämien sind elektrophoretisch von den vererbten Typen nicht unterscheidbar. Lediglich in der quantitativen Immunelektrophorese nach Clarke und Freeman [49], (Simultanimmunelektrophorese) [192] ist nach Stoodley et al. [193] eine Differenzierung möglich (Abb. 5) . Siehe auch "Transitorische Bisalbuminämie".

Die Gesamtkonzentration des Serumalbumins war bei allen Alloalbuminträgern immer normal, ohne ein Zeichen einer Hyperalbuminämie [120].

Außer im Serum wurde bei Patienten mit Doppelalbuminämie eine zweite Albuminbande elektrophoretisch in der Cerebrospinalflüssigkeit [26,141,203], im Urin [60,126,203], in der Kantharidenflüssigkeit [141], im Speichel [126], in Amnionflüssigkeit und Fetalserum [41], im Leberextrat [185] und Ascitesflüssigkeit [75,185] beobachtet.



1. NORMALES SERUMALBUMIN
2. ALBUMINDIMER (NORMALES SERUMALBUMIN NACH DENATURIERUNG MIT AZETON
3. AL/MRC 718
4. AL/YANOMAMA
5. AL/MAKIRITARE

Abb. 4. Elektrophoretischer Vergleich der dimeren Albuminvarianten in der vertikalen Stärkegelelektrophorese. Nach Weitkamp et al. (220).

6. Darstellung und Nachweis

Die Albuminvarianten, können mit jeder Art von Serumelektrophorese in verschiedenen pH- Bereichen dargestellt werden. Die Empfindlichkeit der elektrophoretischen Methoden ist jedoch bei den verschiedenen Albumintypen unterschiedlich (65,66,96,99,104,115,119,135,169,198,216,222). Aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit sowie ihrer allgemeinen Einführung in die Routinediagnostik, bietet sich die Celluloseacetatfolienelektrophorese als Methode der Wahl zur Darstellung der Alloalbuminämien (4,5,10,14,48,58,64 bis 65,70,74,86,95,104,113,114,126,135,136,139,149,152,169, 170,174,175,182,185,193,198,200,216).
Dies gilt nach Weitkamp et al. (216,223) vor allem für Albuminvarianten, deren Wanderungsgeschwindigkeit deutlich verschieden von der des normalen Albumins ist, sowie bei Bestätigen und Erweitern der Charakterisierung besonders der langsam wandernden Klassen. Weniger gut geeignet ist nach diesen Autoren die CAF- Elektrophorese, um die Albumindimere vom normalen Albumin zu trennen. Ähnlich konnten Jamieson et al. (99) keine Trennung einer dimeren Variante in der CAF- Elektrophorese feststellen. Lie- Injo et al. (119) fanden keine gute Trennung beim Albumin Medán und auch Albumin Pushtoon (222) war nicht in der CAF- Elektrophorese beim pH- 8,6 vom normalen Albumin zu unterscheiden. Nach Weitkamp et al. (223) soll in Zweifelsfällen, oder wenn systematisch nach Albuminvarianten gesucht wird, die Stärkegelelektrophorese in mindestens zwei pH- Bereichen Verwendung finden. Sie ist besonders gut zur Erkennung der dimeren Varianten geeignet (72,99,115,214,220,225) und kann auch monomere Varianten entdecken, die ähnliche Beweglichkeit wie normales Albumin haben und die leicht bei der Routineelektrophorese übersehen werden könnten (223,225). Andere Forscher fanden ebenfalls gute Trennung der Alloalbumine in der Stärkegelelektrophorese (3 bis 5,14,24,30, 38,62,66,70,86,101,110,114,119,121,127,130,135,138 bis 140,

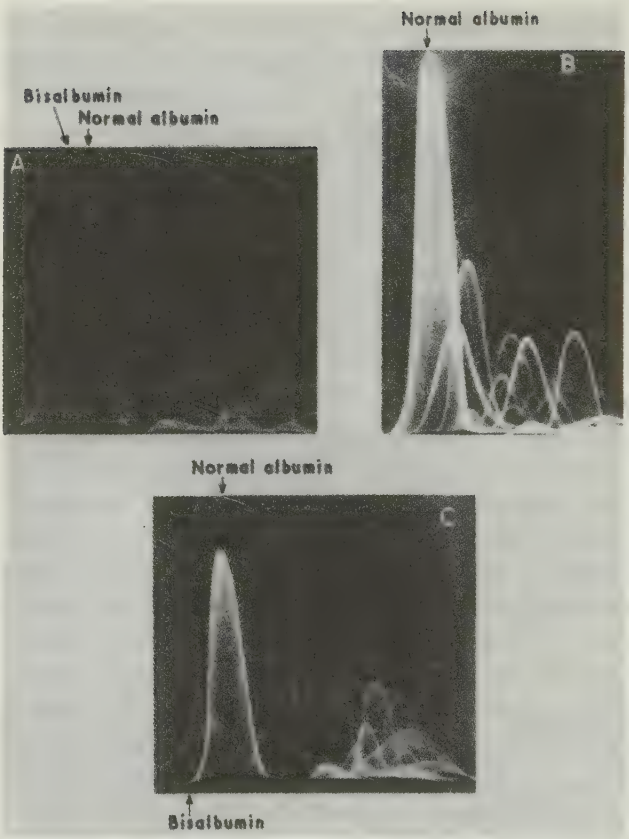


Abb. 5. Quantitative Simultanimmunelektrophorese : A, Serum bei permanenter langsamen Doppelalbuminämie. B. normales Serum. C, transitorische Bisalbuminämie. Nach Stoodley et al. (193).

159,160,170,182,211,213,215 bis 218,222,224,226,227,230,232).
Tárnoky et al. (198) dagegen konnten keine Trennung in einem Bisalbuminämiefall in der Stärkegelelektrophorese erzielen. Alloalbuminämien können weiterhin nachgewiesen werden in :

Papierelektrophorese (3,17,28,58,60,64,70,72,75, 106,107,126,135,144,145,179, 200,234,238,239),

freien Elektrophorese (41,60,75,106,107,125,135, 144,145,175,177,178,179,234),

Agargelelektrophorese (66,70,75,99,114,127,135, 166,170),

Polyarcrylamidgelelektrophorese (10,30,64,101,121, 126,127,135,159),

Immunelektrophorese (4,5,28,42,58,60,66,74,86,104, 122,135,136,139,162,166,170, 183,238),

Discelektrophorese (200),

quantitativer Immunelektrophorese nach Clarke und Freeman (193).

Tárnoky et al. (198) haben jedoch in keinem ihrer Bisalbuminämiefällen eine Unterscheidung vom normalen Albumin in der Papierelektrophorese machen können, wohl aber in der CAF- Elektrophorese. Über ähnlich negative Ergebnisse in der Papierelektrophorese berichten auch andere Autoren (65, 104,115,135,136,169,198). Keine "zweifache Bogenkrümmung" in der Immunelektrophorese (75,110,144,145,152,159,175,177, 185,198) findet man nach Fateh- Moghadam (persönliche Mitteilung) besonders dann, wenn der Mobilitätsunterschied zur Norm gering ist. In der quantitativen Immunelektrophorese nach Clarke und Freeman (193) erhielten Meiers et al. (135) keine Darstellung der Bisalbuminämie. Zur Unterscheidung in den schnellen und langsamen Typ ist lediglich ein Vergleich mit normalem Serumalbumin notwendig. Hierfür ist die CAF- Elektrophorese besonders gut geeignet, da an einer Platte drei verschiedene Sera gleichzeitig laufen

und beurteilt werden können. Dies war bei den älteren Verfahren wie z.B. in der Papierelektrophorese nicht möglich gewesen, da die Sera nur einzeln aufgetragen wurden. Streng spezifisch sind die meisten elektrophoretischen Verfahren nicht. Nur die Immunelektrophorese zeigt nach Meiers et al. (135) ein spezifisches Bild, wenn Antialbuminserum verwendet wird und sich eine doppelbogige Wellenform der Präzipitatlinie findet bzw. in der zweidimensionalen Immunelektrophorese eine doppelgipflige Albuminzacke.
Mit anderen Verfahren wie z.B. der Ultrazentrifuge (60,65,75, 144,177,178,230,232), Sephadex- Gelfiltration (65,126,135) oder der Immundiffusion nach Ouchterlony (10,60,64,65,70, 135,152,159,174,175,230) lassen sich Alloalbuminämien wegen gleichen Mol. Gew. und Antigenidentität nicht feststellen.
Differentialdiagnostisch kommen M- Komponente (Paraproteine) im Albumin oder α_1- Bereich in Betracht (11,181) die jedoch immunologisch differenziert werden können.
Zur Differenzierung der vererbten und erworbenen Typen siehe den Abschnitt "Transitorische Bisalbuminämie".
Für die weitere Klassifizierung der monomeren und dimeren vererbten Albuminvarianten sind entsprechende Vergleichsmuster notwendig (siehe auch den Abschnitt "Vergleichsuntersuchung und Einordnung").

7. Vergleichsuntersuchung und Einordnung

Eine Unterscheidung in nur drei verschiedene Gruppen, nämlich "langsam", "schnell" bzw. "normal" (231) war zur genaueren Klassifizierung unangebracht, und der Zunahme an Wissen über die Alloalbumine, sowie ihrer ständig steigenden Anzahl nicht mehr adäquat (201,212). Es war ein neues Nomenklatursystem notwendig, um diese zum Teil vielleicht struktuell identische Varianten klar identifizieren und klassifizieren zu können. Da aber eine entgültige auf der Bestimmung der Aminosäuresequenz der verschiedenen Varianten, sowie des normalen Albumins beruhende Einordnung noch nicht

möglich ist, kann eine solche Koordination nur aufgrund des unterschiedlichen elektrophoretischen Verhaltens in einer simultanen Elektrophorese der Albuminvarianten unter gleichen methodischen Bedingungen durchgeführt werden (5,66,96,110,114,119,121,130,138,173,201,212,215,218,220, 222 bis 226).

Die Verwendung verschiedener Stärkegel- sowie Zelluloseacetatsysteme zeigte, daß in der Stärkegelelektrophorese mehr Variantenklassen unterscheiden werden können als in der Zelluloseacetatelektrophorese, die jedoch nützlich sein kann besonders bei der Charakterisierung der langsam wandernden Albumine (135,216). Der gleichzeitige Gebrauch mehrerer Puffersysteme hat die Anzahl unterscheidbarer Typen stark vermehrt, verglichen mit der Anzahl unter Verwendung nur eines einzigen Systems. Es kann z.B. nur etwa die Hälfte der monomeren Albuminvarianten in einem Puffersystem genau voneinander unterschieden werden !
Als wichtiges Unterscheidungsmerkmal dient hier die sog. "umgekehrte Mobilität" : es gibt viele Beispiele, in denen eine gegebene Variante in einem Puffersystem weiter wandert als eine andere, aber in einem zweiten Puffersystem nicht soweit wie diese. So wandert z.B. Albumin/B bei pH 6,0 schneller als Albumin/Roma, bei pH 6,9 dagegen langsamer. Albumin/Paris (Gombak) bei pH 5,0 und 6,0 langsamer als Albumin/Santa Ana, bei pH 6,9 schneller als dieses (Abb. 6). Solche Umkehrungen in der relativen Beweglichkeit der Albuminvarianten sind nach Weitkamp et al. (225) auf Unterschiede in der Bindung von Pufferionen zurückzuführen.
Auch die Reproduzierbarkeit der geringen Unterschiede in der elektrophoretischen Beweglichkeit der meisten Albuminvarianten in verschiedenen Puffersystemen macht deutlich, daß das Albumin elektrophoretisch eindeutig unterschieden werden kann, und daß möglicherweise die Unterscheidbarkeit für Albumin größer ist, als für andere Serumproteine, wenn auch die Identität zweier Albumine damit nicht mit Sicherheit bewiesen werden kann (223 bis 226). Nach Bernini et

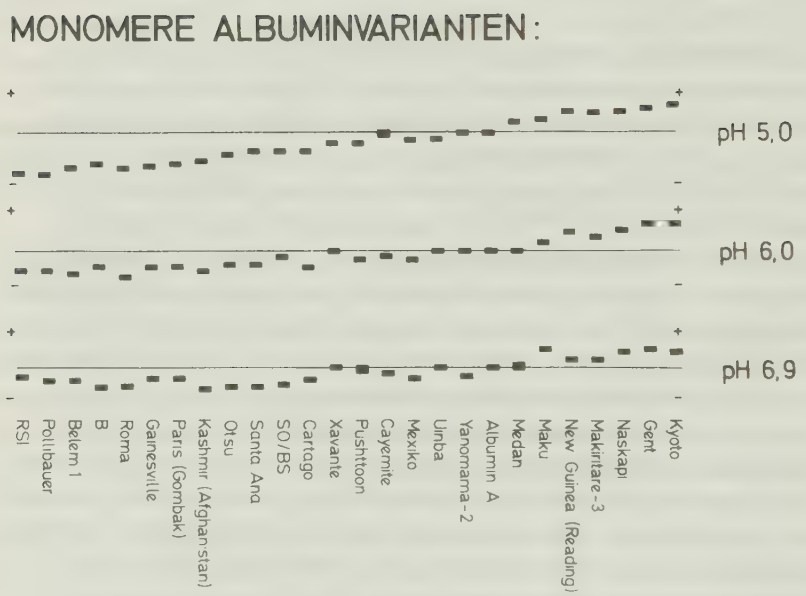


Abb. 6. Elektrophoretische Mobilität der 25 monomeren Albuminvarianten im Elektrophoresensystem von Weitkamp.

Tabelle 1

	Elektroden-(Brücken-)-Puffer	Gelpuffer	Spannung	Laufzeit	Autor der Orginalmethode
I 5,0	Kathode : 0,125molares Na-Azetat pH 5,0 0,015molares EDTA = pH 5,0 Anode : Halbe Konzentration des Kathodenpuffers	0,031molares Na-Azetat 0,004molares EDTA = pH 5,0	8V/cm	20Std.	Kueppers et al. (110)
I 6,0	1 Teil Lösung A +3 Teile dest.Wasser	Lösung A : 0,205molare Zitronensäure 0,46molares Lithium-Hydroxid = pH 5,1 Lösung B : 0,01molare Bernsteinsäure 0,018molares Tris(hydroxy-methyl)-aminomethan (Trizma Base,Sigma) = pH 6,0 (?) 1 Teil A + 9 Teile B = pH 6,0	20V/cm	20Std.	Arends et al. (4)
6,9	0,03molares Tris(hydro-xymethyl)-aminomethan (Trizma,Base,Sigma) 0,0043molares EDTA-Na, 0,27molare Borsäure pH 6,4 (?)	55 ml Elektrodenpuffer + 350 ml Waser = pH 6,9	12V/cm	21Std.	Welser (228)

Vertikale Stärkegelelektrophorese von Albuminvarianten.
Nach Weitkamp et al. (220,223,224,226).

al. [18] kann im Albuminmolekül mit etwa 600 Aminosäuresubstitutionen gerechnet werden, die elektrophoretisch darstellbar sein dürften.
Unter Verwendung dreier Stärkegelelektrophoresen in drei verschiedenen pH- Bereichen (Tabelle 1) konnten Weitkamp et al. 25 monomere und mindestens 3 dimere Albuminvariantenklassen unterscheiden [220,223,224,226]. Ihr Nomenklatursystem richtet sich nach den Ergebnissen der Elektrophoresen die sie beschreiben, wobei die Benennung der jeweiligen Klasse nach der innerhalb dieser Gruppe zuerst beschriebenen Albuminvariante erfolgt. So werden Varianten die die gleiche elektrophoretische Mobilität besitzen so lange unter einem Namen geführt, bis eine entgültige Identifizierung möglich ist, bzw. die Gewissheit besteht, daß die Albumine innerhalb einer Klasse von gleichen Allelen determiniert werden. Dafür spricht, daß nur zwei Albuminallomorphien, nämlich Albumin/Paris (Gombak) und Albumin/New Guinea (Reading) bei je zwei weit verschiedenen Völkern gefunden wurden. Die ersten Strukturanalysen [82,237] haben die Fähigkeit dieses elektrophoretischen Systems, die Alloalbumine präzise zu unterscheiden, bekräftigt. Solange jedoch die elektrophoretische Mobilität das alleinige Kriterium bleibt, um Varianten zu identifizieren, kann jede vorgegebene Variante sehr wohl mehrere strukturelle Unterschiede beinhalten, die alle durch dasselbe elektrophoretische Verhalten gekennzeichnet sind.
Da eine Übereinkunft über standartisierte Klassifizierungsmethoden notwendig ist, wäre es ratsam, das von Weitkamp et al. entwickeltes Nomenklatursystem einheitlich zur Typisierung neu entdeckter Albuminvarianten zu verwenden und die Bestimmung selbst den Autoren zu überlassen, die alle entsprechende Vergleichsmuster zur Verfügung haben !

8. Weitere Möglichkeiten einer Klassifizierung von Albuminvarianten

Es ist ungewiß, ob andere elektrophoretische Systeme [164] bzw. andere Techniken das Erkennen zusätzlicher Typen unter den Varianten, die untersucht wurden, gestatten würden [223, 224].

In ihrer Arbeit "Eight Types of Bisalbuminaemia" wiesen Tarnoky et al. [201] 1970 darauf hin, daß die Albuminvarianten nicht nur elektrophoretisch, sondern auch anhand ihrer farbbindenden Eigenschaften mit größerer Sicherheit klassifiziert werden können. Sie beobachteten, daß in der CAF-Elektrophorese und Filterpapierelektrophorese, die langsamen Varianten regelmäßig weniger Bromphenolblau aufnahmen als die normale Bande und die schnellen Varianten mehr. In der Acrylamidelektrophorese zeigte sich diese Regelmässigkeit jedoch nicht.
Bradwell [35] z.B. identifizierte das Albumin/Birmingham, als eine "neue" Variante durch ein Vergleich der farbbindenden Eigenschaften mit Albumin/Kaschmir, von dem es durch elektrophoretische Mobilität nicht zu unterscheiden war.
Bradley und Hornbeck [34] konnten 1974 durch Ionenaustauschchromatographie reproduzierbar isoelektrische Punkte (IP) von Albumin und seinen Varianten bestimmen. Die langsamen Albuminvarianten eluieren vor, die schnellen Varianten nach dem normalen Albumin. Eine langsame Variante hatte einen I.P. von 4,48 , zwei schnelle einen solchen von 4,77 - 4,78.
Sudaka et al. [195] benutzten 1976 die isoelektrische Focusierung, um normales Serumalbumin mit Serumalbumin von 2 Personen mit Bisalbuminämie zu vergleichen. Sie fanden in jeder dieser beiden anomalen Sera eine zusätzliche neue Albuminfraktion. Der isoelektrische Punkt dieser Varianten war 5,65 bzw. 5,84. Aufgrund dieser Ergebnisse schließen sie darauf, daß es sich um die Varianten Pollibauer bzw. Gainesville handelt. Sie halten die isoelektrische Focusierung für eine nützliche Methode zur Identifizierung

und Klassifizierung der verschiedenen Serumalbuminvarianten. Phillips et al. [158] berichteten über isoelektrische Focusierung mit Sera von Huhn- Truthahnhybriden mit Bisalbuminämie. Isoelektrische Focusierung des nicht entfetteten Hybridserums trennte die beiden Albumine nicht und endete mit einer weiten Verbreitung der beiden Albumine im pH Gradienten. Als entfettete Präparate focusiert wurden, trennte sich das langsame Albumin. Die jeweilige Position des schnellen und des langsamen Albumins im pH Gradienten schien eine Funktion der verwendeten Ampholine zu sein ! Sie halten den Wert einer Trennung zweier Albumine bei Bisalbuminämie durch isoelektrische Focusierungsverfahren zum Bisalbuminämienachweis für begrenzt !

9. Strukturanalysen

Unter Verwendung von Trypsin- Chymotrypsin und Bromzyanhydrolysen von Albumin/Oliphant und Albumin/Ann Arbor sowie Albumin/A, konnten Winter et al. [236,237] 1972 mittels konventioneller Aminosäuresequenztechnik die Sequenz einer begrenzten Albuminregion bestimmen und eine Aminosäuresubstitution identifizieren, die in dieser Folge in den beiden Varianten vorkam: Ala- Lys- Glu- Gly- Lys- Lys- Leu. Das normale Albumin hat korrespondierende Sequenz : Ala- Glu- Glu- Gly- Lys- Lys- Leu.
Nach der Spaltung des Moleküls in zwei Fragmente durch Zyanbromid, fand man die Substitution im C- terminal 75% des Moleküls. Wenn auch nicht alle der möglichen anormalen Peptide entdeckt wurden, führen diese Ergebnisse zu dem Schluß, daß die Albumine Oliphant und Ann Arbor, von denen man früher glaubte,es seien unterschiedliche Varianten, mit ähnlichen elektrophoretischen Eigenschaften, identisch sind [237].
Albumine Oliphant, Ann Arbor und B haben die gleiche elektrophoretische Mobilität in drei Puffersystemen nach Weitkamp et al. [216,223]. Im Albumin/B fanden Gitlin et al.[82]

zwei anomale Peptide nach Trypsinhydrolyse und eins nach Chymotrypsinhydrolyse. Sie beobachteten ferner eine positivere Nettoladung im Albumin B im pH- Bereich zwischen 4 - 8,43 , äquivalent 2 Protonen pro Molekül im Vergleich zum Albumin A, und vermuteten, daß im Albumin B ein Lysinrest eine Glutamin- oder Asparaginsäure ersetzt hat. Zusätzlich ist die Wanderung des Albumin B in der Peptidaufzeichnung der Trypsinhydrolyse der von Oliphant und Ann Arbor ähnlich. Diese Ergebnisse lassen, trotz der Unterschiede in der Methodik, auf strukturelle Identität der Albumine Oliphant, Ann Arbor und B schließen ! Der Name Albumin B, als historisch älterer, wäre so für alle drei Alloalbumine zu verwenden.
Petras und Mac Laren [156] untersuchten 1975 eine Albuminvariante Al/C und normales Albumin Al/A bei der Hausmaus, Mus musculus. Sie fanden nach Trypsinhydrolyse, daß im Al/C ein einzelnes neutrales Peptid (TP - A1), das im Al/A anwesend ist, fehlt, während 3 neue Peptide (TP - C1, TP - C2 und TP - C3), die im Albumin A nicht vorhanden sind, im Albumin C offensichtlich sind. Ein Vergleich der Aminosäurezusammensetzung des TP - C1 und TP - C2 mit der des TP - A1 zeigte, daß ein Lysinrest für einen Glutaminsäurerest im Albumin C substituiert wurde und so einen neuen Trennungspunkt für Trypsin schuf. Die Anwesenheit von TP - C3 blieb jedoch ungeklärt.
Andere strukturanalytische Untersuchungen, auch wenn sie nicht so erfolgreich waren, konnten keinen Widerspruch erbringen, daß eine Substitution einer freien Carboxylgruppe durch einen Lysinrest im Albumin B stattgefunden hat [18,47, 58,60,126,142].

Die Substitution eines Lysins für einen Glutaminsäurerest im Albuminmolekül entspricht dem Ersetzen eines Guamins durch ein Adeninnucleotid im Albumincistron der DNA. Die Trios GAA und GAG codieren Glutaminsäure, während AAA und AAG für Lysin codieren [148].
Jamienson et al. [99], die eine Peptidanalyse des tryptischen Hydrolysates einer dimeren Albuminvariante zum ersten-

mal durchführten, fanden trotz "ausgezeichneter Ergebnisse" keine signifikante Unterschiede zwischen Albumin A und Albumin Dimer.
Auch wenn dies nur ein Anfang ist, erlauben die Ergebnisse dieser Arbeiten den Schluß, daß eine vollständige Bestimmung der Aminosäuresequenz aller Albumine möglich sein wird, die zur Feststellung der Wechselbeziehungen zwischen Struktur und Funktion unerläßlich ist und die alleine eine endgültige Einordnung gestatten würde.

10. Antigenetische Eigenschaften

Ein immunologisch abartiges Verhalten im Vergleich zum Normalalbumin konnte bei keiner der hereditären Albuminvarianten nachgewiesen werden. Es wird deshalb angenommen, daß die Alloalbumine sehr ähnliche ja sogar identische antigenetische Stellen mit normalen Serumalbumin besitzen (10,28, 31,42,48,58,60,64 bis 66,70,90,95,99,104,106,107,110,113,115, 126,127,135,136,139,141,144,145,152,159,174,176 bis 178,183, 185,186,198,211,214,230,238,240).

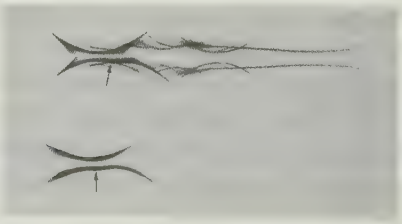


Abb. 7. Immunelektrophorese bei Doppelalbuminämie : doppelgebogene Albuminpräzipitationslinie. Dieses Serum stammt von dem ersten von Knedel 1957 publizierten Fall !

Bei der immunelektrophoretischen Untersuchung des Bisalbuminämieserum unter Anwendung eines monospezifischen Antialbuminserum oder auch eines polyvalenten Antinumanserum kommt es, besonders bei denjenigen Fällen wo die Mobilität deutlich vom Normalen abweicht, zur Ausbildung einer doppelgebogener Albuminpräzipitationslinie ("Präzipitatlinie mit zweibogiger Wellenform", "Doppelbogen", "Splitterpräzipitatbogen", "Cupid's- Bogen", "Zweigipflige Präzipitatbogen", "Verlängerung") (Abb. 7) (4,5,28,42,58,60,65,66,74, 86,104,135,136,139,152,162,166,170,238,239).

Die beiden Albuminbogen gehen ohne Spornbildung ineinander über. Dieses Verhalten deutet nach Fateh- Moghadam (persönliche Mitteilung), auf eine völlige antigenetische Identität der beiden Albumine, die durch die Untersuchung der zwei isolierten Albuminfraktionen eines Patienten mittels Ouchterlony Doppeldiffusionstests bewiesen werden kann.
Nach Nennstiel et al. (145), die mit der quantitativen Immunpräzipitation nach Heidelberger drei Doppelalbuminämiefälle untersuchten, gibt es jedoch Anhaltspunkte dafür, daß die anomal wandernde Albuminkomponente gegenüber normalem Serumalbumin unterschiedliche immunologische Eigenschaften aufweist. Dies könnte nach Langenbeck (112) bedingt gewesen sein durch unterschiedliche Fremdproteine in den zur Immunisierung verwendeten Albuminfraktionen. Margni et al. (83) fanden jedoch erneut, als sie eine langsame Variante mit der Immundiffusion nach Ouchterlony untersuchten, daß die Albuminvariante im Hinblick auf Albumin A antigenetisch unvollständig ist ! Robbins et al. (169) beobachteten 1963 nach einer Serumverdünnung 1 : 30 zwei getrennte Präzipitate in der Immunelektrophorese. Als mögliche Erklärung für die Dualität der Präzipitationsbögen vermuteten sie wenigstens eine unterschiedliche Determinante für beide Albumine, so daß das Doppelband das Ergebnis einer Kreuzreaktion dieser beiden nahe verwandten Antigene darstellt. Die zweite Möglichkeit wäre, daß die Albumine serologisch identisch seien, und nur nach zwei Diffusionsgradienten unterschiedlichen Ursprungs diffundieren (Präzipitation- Wiederauflösung-

Repräzipitation).
Nach Payne und Dickinson [152] ist diese Entdeckung allein noch kein Beweis für einen immunologischen Unterschied. Antigenetisch verschieden vom normalen Albumin ist nach Stoodley et al. [193] die abnormale Albuminbande bei der transitorischen Bisalbuminämie, die als besondere Spitze in der quantitativen Simultanimmunelektrophorese erscheint ! Bei der hereditären Form ist das anormale Albumin antigenetisch dem Normalen ähnlich und erscheint mit dieser Technik als Höcker auf der Normalalbuminspitze (Abb. 5) .

11. Bindungscharakteristika

Das Bindungsvermögen der Alloalbumine wurde in vielen Fällen untersucht, um Klarheit über etwaige Abweichungen im Vergleich zum Albumin A, und deren Folgen für die Merkmalsträger zu bekommen.
Keine signifikante Unterschiede im Vergleich zum normalen Serumalbumin, wurden für folgende Farbstoffe und Substanzen gefunden : Bromphenolblau [26,99,115,145,152,232], Evansblau [232], Amido- Schwarz [173], Rosa- Bengal [176], Bromcresol- Grün [95,96,200], Methyl- Orange [115], Ponceau- S [96], HABA [96,200], Vasoflavin [182], 1- Anilin- Naphthalin- 8- Sulfonsäure [198], N- Toluol- 1- Naphthalin- 8- Sulfonsäure [70,198], J^{131}- Thyroxin [24,139], Hg^{203}- Neohydrin [176,177], Bilirubin [232], Hämoglobin [24,139], sowie für Anionen [232].
Es gibt jedoch Beispiele differenter Bindungskapazität der Alloalbumine : eine im Vergleich zum Albumin A erhöhte Fähigkeit Bromphenolblau zu binden, fand man nach Präinkubation mit Farbstoff bei Albumin/Naskapi [24,136,139], Albumin/Reading [198] und bei einer dimeren Variante [115]. In Albumin/Reading jedoch bindet die Variante Bromphenolblau, die normale Komponente bleibt auch nach einer Erhöhung der Farbstoffkonzentration ungefärbt. Das könnte eine viel größere Bindungsfähigkeit der Variante bedeuten. Melartin [139] und Salzano [173] konnten auch bei größeren Farbstoff-

konzentrationen keine erhöhte Bindungsfähigkeit bei Albuminvarianten nachweisen. Wieme et al. (233) wiesen nach, daß es sich bei den Ergebnissen nach Präinkubation um ein Artefakt handelt !
Carcione und Aungst fanden 1962 (176 bis 178), daß radioaktiv markiertes Thyroxin bei einer Konzentration, die normalerweise zu einer Albuminbindung führt, nicht an das Albumin A gebunden wurde, wohl aber an das langsamer wanderndes Albumin B.
Besseres Bindungsvermögen für Thyroxin als Albumin A zeigten ebenfalls Albumin/Reading (198), und eine langsam wandernde Variante, die in Australien gefunden wurde (48). Eine schnelle Variante aus einer mexikanischen Familie zeigte dagegen vermindertes Bindungsvermögen für J^{131}- Thyroxin (12).
Albumin/Kaschmir nimmt ferner mehr Ponceau- S Farbstoff (52%), jedoch weniger Bromcresolgrün als Albumin A auf (200).
Keine bzw. verminderte Transportkapazität für Bromphenolblau konnte für Albumin/Mexiko (24,138,139) und andere Varianten (48,96) festgestellt werden. Ähnliche Differenz fand man bei der Färbung mit Bromcresolgrün (96,200). Ein erniedrigtes Bindungsvermögen für den Farbstoff 2- (4'- Hydroxy- azobenzol)- benzoesäure HABA (128), fanden sowohl Tarnoky und Downing (200), als auch Hosty et al. (95) in der Albuminvariante.
Keine Bindung von Lipoprotein zeigte Albumin/Birmingham (35).
Kein Thyroxin, Bilirubin, Hämoglobin, Sulfobromophthalein und radioaktives Eisen vermochten die Albumindimere zu binden (3,99). Durch eine selektive Bindung von Antikoagulantien ACD könnte nach Langenbeck (112) der Befund von Tanis et al. (196) erklärt werden, die Albumin/Makiritare- 3 nur im Serum, nicht jedoch im Plasma elektrophoretisch von Albumin A trennen konnten !
Eine Deutung der unterschiedlichen Ergebnisse ist wegen nichteinheitlicher Versuchtechniken bisher allerdings nicht möglich.
Nichtdestoweniger sind wegen der möglichen pharmakogenetischen Folgerungen weitere Untersuchungen der Bindungseigen-

schaften der Albuminvarianten erstrebenswert ! Ein wichtiger Schritt in dieser Richtung wurde von Wilding et al.[235] 1976 getan. Sie führten Bindungsuntersuchungen in vitro durch, um zu bestimmen, ob es pharmakologische Auswirkungen mit klinischer Bedeutung für Patienten unterschiedlichen Albuminphänotyps (A/A, A/Na, A/B, A/Me, Na/Na, Me/Me), die Warfarin erhalten, geben könnte.
Jede dieser Untersuchungen zeigte, daß, verglichen mit normalen Albumin die Warfarinbildung an die Varianten vermindert war ! Nur die B- Variante zeigte eine größere Warfarinbindung.
Die verminderte Fähigkeit von Albuminvarianten Warfarin in vitro zu binden, könnte zu einem klinisch bedeutsamen Zuwachs der phamakologisch aktiven, freien Warfarinkonzentration führen, da dieses Pharmakon normal stark (99%) ans Albumin gebunden ist. Es würde also ein Zuwachs von nur 1% die freie und damit pharmakologisch wirksame Fraktion um 100% erhöhen. Normale therapeutische Warfarindosen könnten also bei Personen mit bestimmten Albuminvarianten unter Umständen Vergiftungserscheinungen hervorrufen.
Die Wichtigkeit der Untersuchung der Bindungseigenschaften der Albuminvarianten für die Identifizierung und Klassifizierung wurde von Tárnoky et al. [201] hervorgehoben. Siehe auch "Vergleichsuntersuchungen und Einordnung".

12. Sedimentationsanalyse

In der Ultrazentrifuge zeigen die monomeren Albuminallomorphien kein unterschiedliches Verhalten und wiesen wie auch das Normalalbumin eine Sedimentationskonstante ($S_{20\,W}$) um 4,5 auf [65,126,145,177,178,230,232]. Albumindimere scheinen ein höheres dem normalen Albumin entsprechendes Molekulargewicht zu besitzen nämlich ($S_{20\,W}$) 6,3 [99].

13. Hitzebeständigkeit

Nicht empfindlich gegenüber erhitzen (56° C/30 min.) sind

in der Regel die monomeren Albuminvarianten (4,35,74,95,96, 173,200). Dagegen werden die Albumindimere leicht durch Wärme denaturiert (4).

14. Lagerungsbeständigkeit

Von einigen Ausnahmen abgesehen (Gombak, Paris, Cayemite, Warao, Luarka) haben die Alloalbumine dieselbe elektrophoretische Beweglichkeit auch nach längerer Aufbewahrung und wiederholtem Auftauen (4,35,74,95,96,119,176,216,223).

15. Isoelektrischer Punkt

Durch Ionenaustauschchromatographie (108) bestimmten Bradley und Hornbeck (34) den IP von Albuminvarianten. Eine langsame Variante hatte einen IP von 4,48 , zwei schnelle Varianten einen IP von 4,77 bzw. 4,78 . Sudaka et al. (195) bestimmten mit Hilfe der isoelektrischen Focussierung (22,45, 53,57,116,167,168,187) den IP von zwei langsamen Albuminvarianten (Pollibauer bzw. Gainesville), die einen solchen von 5,65 bzw. 5,84 hatten.

16. Enzymatische Funktion

Die Albuminvarianten sind gekennzeichnet durch zwei Esterasebanden in der Position der beiden Albuminbanden (Abb. 8) . Das könnte nach Emanuelli et al. (64) die Hypothese stützen, daß Albumin per se eine esterolytische Aktivität hätte (184, 190).

17. Genetik

Die zuerst von Wieme (230) 1960 erkannte Tatsache, daß bei der Doppelalbuminämie die phänischen Wirkungen beider Albumingene nebeneinander nachweisbar sind (bei der monomeren Form im Verhältnis etwa 50 : 50) zeigt, daß der Albubinsynthese zwei nebeneinander "dominante" Allele zugrunde liegen, deren jedes für die Merkmalsbildung eines

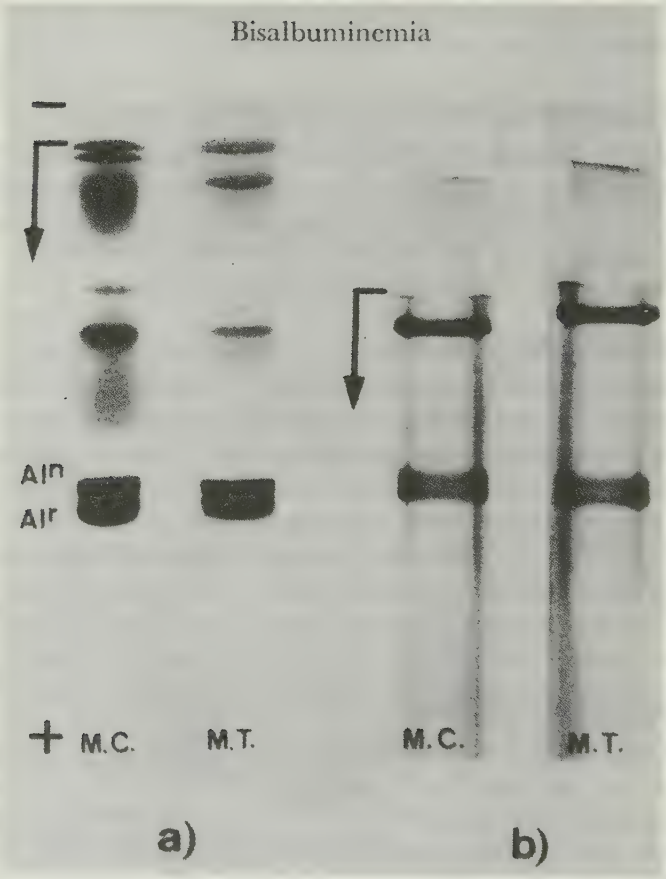


Abb. 8. Elektrophoretische Charakteristika von A, Serumproteinen und B, Esterase Isoenzymen auf Akrylamidband. Nach Emanuelli et al. (64).

Albumingradienten (analog dem Sichelzellen Merkmal ≙ Bishämoglobinämie) verantwortlich ist. Dementsprechend kann weder von Dominanz (16,43,70,99,106,141,149,185,234,240) noch Rezessivität gesprochen werden. Die Vererbung entspricht somit eindeutig dem kodominanten Typus, mit vollständiger Penetranz beider Gene. Die Alloalbuminämie, im heterozygoten Zustand phänisch als zwei elektrophoretisch unterschiedlich wandernde Serumalbuminkomponente sichtbar, wird also durch zwei autosomale kodominante Allele vererbt (4,10,38,58,60, 64,65,92,104,119,126,127,136 bis 140,170,174,182,183,200, 211,227,230 bis 233).

Der homozygote Zustand ist durch das Vorhandensein von zwei gleichen Allelen für das anormale Albumin gekennzeichnet, und bildet phänotypisch nur eine einzige Albuminkomponente mit anormaler Mobilität aus (Abb. 3). Die von Bell et al. (14) beobachtete homozygote Merkmalsträgerin (Al^f/Al^f) mit einem einfachen schnellen Bande in der Elektrophorese übertrug zu 100% die Bisalbuminämie auf jedes ihrer 10 Kinder.
Das spricht für multiple Allele, die an einem einzigen Locus wirken. Die Übertragung in der dritten Generation entspricht dem Zufallsmuster mit dem Ergebnis, das zu erwarten ist, wenn ein Heterozygoter (Al^f/Al^m) einen Normalen (Al^m/Al^m) heiratet : 5 von 16 Nachkommen zeigten Bisalbuminämie !
Es gibt mehrere Berichte über homozygote Merkmalsträger, die ähnliche Resultate liefern (14,24,33,127,136,149,157, 159,160,197).

Der autosomale Sitz der Albumingene wurde durch die nichtgeschlechtsgebundene Übertragung (Mann zu Mann) bewiesen (4,14,28,64,65,74,99,104,106,110,113,114,119,126,136,138, 139,141,159,169,170,174,182,185,200,211,217,218,222,226, 227,238).

Es werden folgende Allele- Gruppierungen angenommen :
Al^A/Al^A für ein einheitlich normal wanderndes Albumin (homozygot)

Al^F/Al^F für ein einheitlich schneller als normal wanderndes Albumin (homozygot)
Al^S/Al^S für ein einheitlich langsamer als normal wanderndes Albumin (homozygot)
Al^A/Al^F für den Phänotyp Doppelalbuminämie vom schnellen Typ (heterozygot)
Al^A/Al^S für den Phänotyp Doppelalbuminämie vom langsamen Typ (heterozygot)
Al^F/Al^S für die Kombination zweier anormaler Komponenten, die jedoch noch nicht beim Mensch beobachtet wurde.

18. Koppelungsuntersuchungen

Da es nur einige gute Beweise für die Koppelung autosomaler Gene gibt (117), schien es verlockend, eine Verbindung zwischen dem Albumingen und einem Gen für eine Blut- oder Serumgruppe auf der Basis der Alloalbuminforschung nachzuweisen.
Cooke et al. (51) konnten 1961 noch eine genetische Verbindung "weder mit anderen Plasmaproteinen, noch mit dem genetischen Bluttgruppenmustern " finden. Die genau untersuchten Systeme wurden in ihrer Abhandlung jedoch nicht näher spezifiziert.
Keine Gewißheit besteht für eine Koppelung zwischen dem Albuminlocus und folgenden Blutgruppenfaktoren : ABO, Rh, MNS, P, Kidd, Lewis, Duffy, Kell, Haptoglobintypen, Transferrin, sauere Phosphatase, Sekretor, JK, Fya, Pi (14,30, 72,99,110,113,127,211).
Nach Kueppers et al. (110) scheint eine Möglichkeit einer Verbindung des Albumins Santa Ana - Locus und der Alphakette des Haptoglobin zu bestehen. Man könne jedoch "keine sehr enge erwarten" falls eine bestehen sollte.
Eine ähnliche geringe Wahrscheinlichkeit einer Koppelung zwischen Albumin^{Naskapi} und ABO - Loci wird von Kaarsalo et al. (102) für möglich gehalten.
Angesichts der Schwierigkeiten eine Koppelung zwischen

autosomalen Genen aufzufinden, sie wurde erst 1951 beim Menschen erstmalig zwischen Lutheran und Secretor Blutgruppen [117] nachgewiesen, ist es um so bedeutsamer, daß dies auch zwischen dem Albuminlocus und dem Locus der gruppenspezifischen Komponente (Gc) [93] gelungen ist.

19. Koppelung mit Gc- Gruppen

Die zuerst von Weitkamp et al. [211] 1966 gezeigte enge Verbindung der Albumin- und Gc- Loci (Allelie) konnte wiederholt beobachtet und bestätigt werden [5,23,30,102,110,113,127,139,166,212,214,217,219,220].

Unter anderem wurden folgende Allele- Verbindungen gefunden :
$Albumin^{B}$ gekoppelt mit Gc^{2}- Allel [211];
$Albumin^{Naskapi}$ gekoppelt mit Gc^{1}- Allel [23,102];
$Albumin^{Mexiko}$ gekoppelt mit Gc^{2}- Allel [139];
$Albumin^{MRC\ 718}$ (Dimer) gekoppelt mit Gc^{2}- Allel [214];
$Albumin^{Santa\ Ana}$ gekoppelt mit Gc^{1}- Allel [110];
$Albumin^{Gainesville}$ gekoppelt mit Gc^{2}- Allel [113].

Wobei zum Beispiel die Koppelung zwischen $Albumin^{B}$- Allel und Gc^{2}- Allel keineswegs obligatorisch ist, da auch Verbindungen zwischen $Albumin^{B}$ und Gc^{1} beobachtet wurden [127, 212]. Mittels Koppelungsanalysen wurde der engste Planabstand (map distance) zwischen den Albumin und Gc- Loci auf 2,3 Centimorgan mit 95% Wahrscheinlichkeitsgrenzen von 0,8 - 4,7 Centimorgan [221] bzw. 2,5 Centimorgan mit 95% Wahrscheinlichkeitsgrenzen von 0,9 - 5,0 Centimorgan [30] berechnet. Es sind nur vier definitive Rekombinationfälle bekannt [30,222], und es gibt kein Anzeichen für eine Heterogenität der Rekominationhäufigkeiten für verschiedene Albuminvarianten [219].
All diese Varianten können demnach von Allelen an einem einzelnen Genort determiniert werden. Die Werte für die dimeren Varianten ergeben keinen wesentlichen Unterschied zu den monomeren Albuminvarianten (Abb. 9). Die demonstrierte Ver-

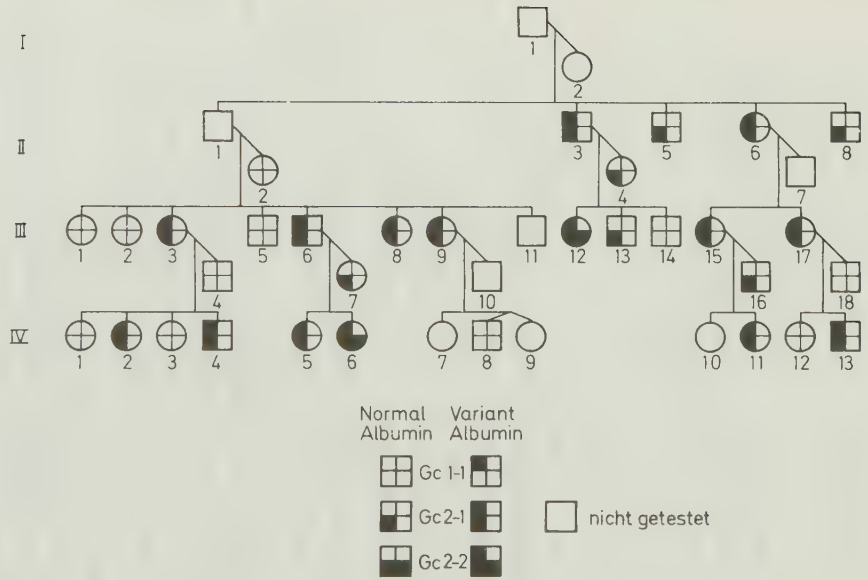


Abb. 9. Stammbaum der Familie MRC 718, der Serumalbumin und gruppenspezifische Komponenten (Gc) Phänotypen zeigt. (Qudrante männlich, Kreise weiblich). Nach Weitkamp et al. (214).

Bindung zwischen Albumin und Gc- Loci erhöht die Möglichkeit, daß sich beide Allele phylogenetisch von einem einzigen Locus ableiten, z.B. durch ungleiches Crossing oder Verdoppelung (138). Auf welchem autosomalen Chromosom die Al- Gc Koppelungsgruppe liegt, ist noch unbekannt (132). Es wird eine Lokalisierung auf dem Chromosom 14 angenommen (54).

20. Beziehung zu anderen Anomalien, Krankheiten, bzw. Krankheitsgruppen

Eine Korrelation zwischen den hereditären hetero-,sowie homozygoten Alloalbuminamien und irgendwelchen pathologischen Veränderungen im Sinne einer krankhaften Störung oder angeborener Anomalie konnte in den meisten Fällen nicht festgestellt werden (4,14,16,24 bis 29,35,38,51,58,60,62,64,65, 70,72,90,92,96,101,104,106,107,110,113,114,119,121,126,127, 136,139,141,144,145,149,150,152,159,162,169,170,174,177,182, 185,186,200,203,211,217,218,226,227,230,232,238).

Über ein gehäuftes Auftreten von Diabetes mellitus (10,12, 28,209,223), Hypercholesterinämie (60,198), Thrombopathie (48), Otopathie und Struma (72), Otopathie und Osteoarthropathie (115) bei Alloalbuminträgern, wurde jedoch ebenfalls berichtet.

Ferner konnten folgende Krankheiten bei Patienten mit Albuminvarianten beobachtet werden : Adenokarzinom (10), TBC (19, 144,200), "chronisches Hirnsyndrom" (verbunden mit Alkoholmißbrauch) (26), Prostatahypertrophie, Myokardsklerose (28), Bronchitis (35), Nephrolithiasis (64), Dysglobulinämie (65, 66), hereditäre Akrozyanose (70,234), Eklampsie (83), Cerebrovasopathie (95,96), Akromegalie (110), Hepatitis (106), Myxödem (125), Erythrodermia Congenitalis (135), rheumatisches Fieber (169), Wegener Granulomatose (177), Epilepsie (203), Lipoidnephrose, Plasmocytom (232).

Es gibt also keinen Anhaltspunkt für eine ungleichmäßige

Verteilung der Albumintypen auf Krankheiten. Interessant ist jedoch das Vorkommen von Taubheit in zwei Fällen mit der sehr seltenen Form der dimeren Albuminvariante [72,115], Nichtsdestoweniger ließ sich bis heute eine statistisch signifikante Beziehung wie sie z.B. zwischen den Haptoglobintypen und der Leukämie besteht [229], zwischen vererbten Albuminallomorphien und Krankheiten nicht nachweisen. Ein Selektionsvorteil wie es z.B. überzeugend für das Sichelzellengen, das bei der Heterozygotie einen gewissen Schutz gegen Malaria verleiht, demonstriert wurde, wird vorallem bei den polymorph auftretenden Varianten (Mexiko, Naskapi) diskutiert [101,121,136,139]. Ein hypothetisches Beispiel wurde von Melartin [139] vorgeschlagen : "wenn irgendeine Albuminvariante eine größere Bilirubinbindungsfähigkeit hätte als Albumin A, wären die homozygoten und heterozygoten Personen im Vergleich zu Personen mit nur Albumin A z.B. beim neugeborenen Kernikterus im Vorteil". Das könnte zur Selektion für diese Genvariante führen !
Der Mechanismus ist jedoch nicht bekannt, und es gibt auch keine Beweise für eine Resistenz der Merkmalsträgern gegenüber bestimmten Krankheiten (Noxen).
Angesichts der relativen Harmlosigkeit der Analbuminämie [15,16,85] messen Ott et al. [150] der hereditären Alloalbuminämie keine klinische Bedeutung zu. Weitkamp et al.[224] sind dagegen der Meinung, daß ungünstige Auswirkungen von ungewöhnlichen Bindungsverhältnisen der Albuminvariante gegenüber exogenen Substanzen, wie z.B. Drogen, herrühren könnten. Siehe auch "Bindungscharakteristika" !
Als Kuriosität sei noch zu erwähnen, daß die Doppelalbuminämie auch bei einem Patienten mit einer Doppelgallenblase gesichtet wurde (Fateh- Moghadam persönliche Mitteilung).

21. Populationsgenetik

Die Alloalbuminämie scheint nicht an geographische oder rassische Grenzen gebunden zu sein und kommt in fast allen Erdteilen vor (Tab. 2). Die Häufigkeit der elektrophoretisch auffindbaren Albuminvarianten ist jedoch bei vielen Völkern noch weitgehend unbekannt.
Die Verschiedenheit der verwendeten Elektrophoresen, oder aber die Tatsache, daß keine systematische Untersuchungen bei diesen Völkern zur Entdeckung der Alloalbumine durchgeführt wurden, lassen in diesen Fällen keine verbindliche Aussage zu. Zusätzlich enthalten viele Berichte über diese Anomalie keine Angaben über die Zahl der Seren, die tatsächlich nebenbei festgehalten wurden. Es gibt auch keine Angaben über die Anzahl der elektrophoretischen Analysen pro Kopf der Bevölkerung (150).
Es gibt jedoch Anzeichen, daß spezifisch seltene Varianten (mit einer Häufigkeit 1/1.000) bei manchen Bevölkerungen häufiger auftreten als bei anderen. So fanden Weitkamp et al. (226) bei einem direkten elektrophoretischen Vergleich der in Japan entdeckten Varianten mit anderen seltenen Variantentypen, daß gleich zwei Varianten (Albumin/Otsu, Albumin/Kyoto) neue Variantentypen darstellen.
Das Albumin/B- Gen z.B. besitzt eine Häufigkeit von nicht mehr als 1 unter 1.000 vielleicht sogar nur 1 unter 10.000 und ist dennoch weit unter Europäern verschiedenen ethnischen Ursprungs verbreitet. Eine solche Verbreitung einer sehr seltenen Variante über ein großes Areal könnte nach Langenbeck (112) durch weit in der Geschichte zurückliegende Migration erklärt werden.
Man findet in Stuttgart und Umgebung eine besondere Häufung der Alloalbuminämie, die nach Ott und Feinauer (150) ihre Ursache sowohl in einer höheren Mutagenitätsrate für Albumin/A, als auch in der geringen Mobilität der ländlichen Bevölkerung im 18. und 19. Jahrhundert in diesem Gebiet haben könnte. Sie fanden unter 150 Merkmalsträgern

in Stuttgart und Umgebung gleich drei Alloalbumine (B, B', B'') mit verschiedener Mobilität. Inwieweit es sich hier um neue Variantentypen handelt ist jedoch noch nicht bekannt.
Cooke et al. (51) z.B. fanden 1961 in England unter 12.000 Seren keinen Bisalbuminämiefall.
Efremov und Braend (62) 1964 in Norwegen unter 950 Seren einen Fall.
Laurell und Nilehn (115) 1966 in Schweden unter 4.750 Seren 6 dimere Albuminvarianten.
Melartin (139) 1967 in Finnland unter 2.682 Seren keinen Fall.
Bonazzi (28) 1968 in Italien unter 12.000 Seren 5 Alloalbuminämieträger.
Fine (66) 1970 in Frankreich unter 10.000 Seren 7 Bisalbuminämiefälle. Er schätzt das Gesamtvorkommen langsamer Varianten in Frankreich auf 0,7 o/oo (67).
Nach Weitkamp (225) gehören die Albuminvarianten mit geringen Abweichungen vom Normalen zu den gewöhnlichen und die mit großen elektrophoretischen Unterschieden zu den seltenen. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Feststellung, daß acht von zehn der"gewöhnlichen" Varianten (Nr. 13 bis 22 der Tabelle 3) nämlich die Albumine Xavante, Pushtoon, Cayemite, Uinba, Yanomama- 2, Máku, New Guinea und Makiritare- 3 nicht Zufallsentdeckung einer Routineelektrophorese, sondern das Ergebnis einer systematischen Suche nach Albuminvarianten in diesen Bevölkerungsgruppen.
Die genetische Variabilität des Serumalbumins bei amerikanischen Indianern im Vergleich zu Europäern ist auffallend. Allein bei den Yanomama und Makiritare fand man bis jetzt schon fünf Variantentypen (Makiritare, Makiritare- 3, Yanomama, Yanomama- 2 und Máku).
Zum einen gibt es Varianten, die offensichtlich auf ein oder wenige Individuen eines Stammes beschränkt sind, z.B. Yanomama, Xavante und Makiritare- 3 . Zum anderen gibt es klar

polymorphen Genfrequenzen für Albuminvarianten (über 1%) die man nur bei amerikanischen Indianern findet :

Albumin/Naskapi ≙ Genfrequenz bis 14%
Albumin/Mexiko ≙ Genfreqeunz bis 3%
Albumin/Makiritare (Dimer) ≙ Genfrequenz bis 1%

Nach Cohen (50) ist der einfachste und wichtigste Mechanismus, der zu Polymorphie führt, ein heterozygoter Vorteil, der gewöhnlich von erhöhter Aktivität oder veränderter Spezifität herrührt ! Siehe auch "Bindungscharakteristika". Eine Genströmung ("genetic drift", "gene flow") zu benachbarten Bevölkerungen konnte bei diesen polymorphen Varianten oft beobachtet werden (30,46,101,136,160). Albumin/Naskapi z.B. findet sich am häufigsten bei den Naskapi, Montagnais, Cree und Chippewa- Indianern, die zu der algonquischen Sprachfamilie gehören. An den Grenzen der athabaskischen und uto- aztekischen Sprachgruppgen in den Südweststaaten der USA treten die Albumine Naskapi und Mexiko gemeinsam auf.

Es gibt auch Varianten, die in polymorphen Proportionen innerhalb eines einzelnen Stammes auftreten, ohne sich auf benachbarte Stämme auszudehnen, wie z.B. das Albumin/Yanomama- 2 . Nach Tanis et al. (197) gibt es zwei Erklärungen der Yanomama- 2 Allelfrequenzen. Eine ist das Auftauchen in einer früheren Stufe der Stammesgeschichte durch Mutation eines Genes mit neutralen oder sogar leicht nachteiligen Phänotypwirkungen, wobei die Frequenz nur zufällig zugenommen hat (z.B. durch drift). Die Alternative ist die Mutation eines Genes mit günstigen Auswirkungen, das sich dann durch Selektion zu seiner heutigen Frequenz vermehrt hat. Von zwei Ausnahmen abgesehen = Albumin/Paris (Gombak) und Albumin/New Guinea (Reading) = bleiben jedoch die Albuminvariantentypen an spezifische Populationen begrenzt. Dies stützt die Annahme, daß Albuminvarianten innerhalb einer elektrophoretisch nicht unterscheidbarer Klasse wahrscheinlich das Produkt gleicher Allele (223) sind.

Welche Rolle für die Häufigkeit der vererbten Albuminvari-

anten die Mutation, Selektion, Genströmung oder andere Ursachen spielen mögen ist noch weitgehend unbekannt (121,136, 139,150,182,223,225).

Eine interessante Erklärung für die Seltenheit menschlicher Albuminvarianten wurde von Goodman (64) 1961 vorgeschlagen. Er behauptet, daß in Primaten die Mutationen, die immunologisch verschiedene Albumine hervorrufen, möglicherweise die Placenta kreuzen und maternelle Antikörper hervorrufen, die den Foetus zerstören.

22. Bedeutung

Von großer Bedeutung sind die vererbten menschlichen Serumalbuminvarianten vor allem für die Populationsgenetik (3,4, 24,30,46,101,121,136,139,140,159,160,173,213,215,220,221, 223,224).

Sie sind leicht elektrophoretisch zu entdecken und zu unterscheiden, kommen relativ häufig vor und somit als anthropologisches Merkmal zur Charakterisierung der Bevölkerungsgruppen besonders gut geeignet (225).
So wurden z.B. Seren von Eingeborenen aus New Guinea und von mehreren amerikanischen Indianerstämmen auf Albuminvarianten untersucht, um die Hypothese zu stützen, daß der Mensch Amerika vermutlich durch die Behringstrasse erreichte und sich dann südwärts ausbreitete (213). Die abnehmende Genhäufigkeit (Naskapi > Mexiko > Makiritare) und die Schichtung was den Typ betrifft, könnte in irgendeiner Beziehung zur Nord- Süd- Wanderung der amerikanischen Indianer stehen (136,223).
Ferner konnte das Phänomen der Genströmung (gene- flow) zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen weiter veranschaulicht werden (30,46,101,159,160).
Die Humangenetik verdankt der Alloalbuminforschung wichtige Einblicke in die genetische Kontrolle der Albuminsynthese (232), sowie weitere Fortschritte in der Erforschung der menschlichen autosomalen Chromosomen (101,137,139).

Eine zukünftige Verwendung des Albuminsystems bei Schätzungen der menschlichen Mutationsrate am Albuminlocus, ist nach Weitkamp et al. (223) wahrscheinlich, da die Möglichkeit Albumine elektrophoretisch eindeutig zu unterscheiden offensichtlich gegeben ist, und sie scheint größer zu sein, als bei anderen Serumproteinen !
Ein solches vergleichendes Herangehen könnte vom beträchtlichen Wert sein, um zu einer Entscheidung die die Dynamik des Albuminlocus betrifft zu gelangen (197). Darüberhinaus kann die Alloalbuminämie eine Bedeutung auch in der forensischen Medizin haben. Reinskou (166) z.B. berichtete 1968 über eine Vaterschaftsbestimmung in Norwegen. Kind und Vater 1 hatten beide Bisalbuminämie vom langsamen Typ gekoppelt mit Gc_2- Gen. Mann 2 hatte ebenfalls Gc_2- Gen, Mutter Gc_1. Die relative Mobilität beim Vater 1 und Kind (der langsamen Variante) war identisch. Nach Reinskou ist das Auffinden von seltenen vererbten Anomalien in einer Vaterschaftsbestimmung, vorausgesetzt der andere mögliche Vater hat diese Anomalie nicht, von hohem Aussagewert.
Klinische Bedeutung hat die Alloalbuminämie offensichtlich nicht (siehe "Verbindung mit Krankheiten").
Melartin (139) ist jedoch der Meinung, daß intensivere Untersuchungen der Alloalbumine Informationen von therapeutischer Bedeutung z.B. für die Drogeneinnehmenden Personen erbringen könnten. Das unterschiedliche Bindungsvermögen der Alloalbumine könnte z.B. die pharmakologische Wirksamkeit von Medikamenten bedeutend verändern. Siehe auch "Bindungscharakteristika".

Tabelle 3

	Name des Albumins	Elektrophoretische Trennung (mm) bei pH 5,0	6,0	6,9
1	RS I	16,5	8,0	3,0
2	Pollibauer	16,5	8,0	5,0
3	Belém I	14,5	9,5	5,0
4	B	13,5	7,0	7,5
5	Roma	13,5	10,0	6,5
6	Gainesville	13,0	7,0	4,5
7	Paris	12,5	7,0	4,0
8	Afghanistan	10,5	8,0	8,0
9	Otsu	8,5	4,5	6,5
10	Santa Ana	7,0	4,5	6,5
11	SO/BS	6,5	2,5	6,0
12	Cartago	6,5	6,0	4,0
13	Xavante	4,0	0	0
14	Pushtoon	3,5	3,5	*
15	Cayemite	*	2,0	3,0
16	Mexiko	3,5	3,5	4,0
17	Uinba	3,5	0	0
18	Yanomama- 2	0	0	3,0
19	A	0	0	0
20	Medán	3,5	0	*
21	Máku	5,0	3,0	7,0
22	New Guinea	6,5	6,5	3,0
23	Reading	6,5	6,5	3,0
24	Makiritare- 3	6,5	5,0	3,0
25	Naskapi	7,5	7,5	6,0
26	Gent	8,5	10,5	7,0
27	Kyoto	10,0	11,0	6,0

Vergleichende Elektrophoresen von Albuminvarianten nach Weitkamp et al. [223,224]. Siehe auch Abb. 6. Seite 18.
* : verbreitete Albuminbande

23. Die monomeren Serumalbuminvarianten

Zur Zeit sind mindestens 25 "typische" monomere hereditäre Serumalbuminvariantentypen bekannt, die in drei Stärkegel-elektrophoretischen Systemen[223,224] unterscheidbar sind (Abb. 6). Die Albumine 1 bis 12 (der Tab. 3), sind seltene sehr langsame Allomorphien, die Albumine 13 bis 18 dagegen "gewöhnliche" langsame Varianten. Ähnlich gehören die Alloalbumine 19 bis 22 zu den "gewöhnlichen" schnellen und 23 bis 25 zu den sehr schnellen Typen, die entsprechend selten sind !

Albumin/RS I [162,223,224]

Diese Variante wurde von Ortali (unpubliziert) zit. nach Weitkamp et al. [223] bei einem Ostafrikaner indoeuropäischen Ursprungs (Republik Somalia) gefunden. Sie ist bei pH 5,0 und 6,0 nicht von Albumin/Pollibauer unterscheidbar.

Albumin/Pollibauer [67,164,223,224]

Diese zuerst bon Geerdink (unpubliziert) zit. nach Weitkamp et al. [223] beobachtete sehr langsame Allomorphie europäischen Ursprungs, ist bei pH 6,9 langsamer als RS I.

Albumin/Belém [173,223,224]

Von Franko, Ayres und Salzano (unpubliziert) zit. nach Weitkamp et al. [223] entdeckte Variante. Unter 1.360 Seren aus Belém (brasilianischer Staat Para) vom trihybriden Bevölkerung fanden Salzano et al. [173] 1974 ebenfalls ein Belémalbumin. Familienuntersuchung ergab weitere 4 Fälle. Albumin/Belém I wandert zwischen Pollibauer und Albumin B.

Albumin/B [1,2,38,51,58 bis 60,62,66,67,82,161 bis 164,169,170,211,212,216,223,224,236 bis 238]

Diese unter nicht verwandten Europäern verschiedener Nationen weit, wenn auch spärlich verbreitete langsame Variante wurde 1959 von Earle [60] zum Erstenmal beobachtet und als Albumin B bezeichnet.

Bei anderen Bevölkerungsgruppen wurde Albumin/B, obwohl wegen der guten Trennung von Albumin/A leicht zu entdecken, noch nicht beobachtet ! Ausnahme ist eine Familie aus Utah, deren Herkunft unklar ist. Sie wurde von Robbins et al.(169) beobachtet !

Albumin/Roma (164,223)

Das in einer italienischen Familie von Ortali (unpubliziert) zit. nach Weitkamp et al. (223) gefundene seltene Albumin/Roma, ist in einer einzigen Celluloseacetatelektrophorese vom Albumin/B nicht zu unterscheiden. Im Stärkegelsystem dagegen zeigt Albumin/Roma "umgekehrte Mobilität" (bei pH 6,0 langsamer und 6,9 schneller als Albumin/B), und kann dadurch identifiziert werden !

Albumin/Gainesville (67,113,216,223,224)

Eine langsam wandernde "Familienvariante", die erstmals in einer Sippe irischer Herkunft von Lau et al. (113) 1969 in Gainesville (Florida) gefunden wurde. Die erste Testperson war ein 8- jähriges Mädchen, das wegen einer Infektion der Atemwege behandelt wurde. Bei pH 6,9 ist Gainesville schneller als Albumin/B .

Albumin/Paris (Gombak)(119,174,216,223,227)

Die Albumine Paris und Gombak sind elektrophoretisch identisch. Außerdem zeigen beide Instabilität gegenüber Lagerung. Paris ist eine "französische" Serumalbuminvariante, die von Sandor et al.(174) 1965 erstmals beobachtet wurde. Gombak wurde von Lie- Injo et al. (119) 1971 unter 482 Seren bei drei malaiischen Ureinwohnern und einem Inder gefunden, als man diese auf Albuminvarianten untersuchte.

Albumin/Kaschmir (Afghanistan) (129,200,222 bis 224)

Albumin/Kaschmir wurde zuerst von Tárnoky et al. (200) 1969 in einer ursprünglich aus Kaschmir stammenden Familie beobachtet. Der erste Fall wurde durch Zufall in einer Papier-

elektrophorese entdeckt. Es ist elektrophoretisch nicht von Albumin/Afghanistan unterscheidbar, das möglicherweise eine wenig häufige Polymorphie (Genhäufigkeit 1 - 2%) in einigen Bevölkerungsgruppen auf dem Indischen Subkontinent erreichen könnte. Afghanistan wurde 1972 von Weitkamp et al. (222) bei 10 Individuen aus 6 Haushalten in Afghanistan gefunden, als sie 251 Seren systematisch auf Albuminvarianten untersuchten.

Albumin/Otsu (226)

Eine langsame "japanische" Variante, die am meisten dem Albumin/Santa Ana ähnelt, aber deutlich von anderen monomeren Typen unterschieden werden kann. Albumin/Otsu wurde von Nishiyma et al. (zit. nach Weitkamp et al.) (226) 1973 entdeckt und 1974 als neuer Variantentyp identifiziert.

Albumin/Santa Ana (110,223)

Bei 19 Mitgliedern einer mexikanischen Familie (möglicherweise indianischen Ursprungs) in Kalifornien 1969 von Kueppers et al (110) durch Zufall entdeckt. Von Albumin/ SO/BS elektrophoretisch kaum zu unterscheiden, nur bei pH 6,0 geringfügig langsamer .

Albumin/ SO/BS (157, 162 bis 164, 223,224)

In Italien bei 17 Induviduen einer Sippe 1972 von Porta et. al. (162) unter 10.000 Seren zum Erstenmal gefunden. Elektrophoretisch Santa Ana sehr ähnlich (siehe oben), im Vergleich mit Cartago findet man "umgekehrte Mobilität" bei pH 6,0 und 6,9 .

Albumin/Cartago (114,223,224)

Eine seltene langsame Albuminvariante, die bei 18 Mitgliedern einer Familie spanischer Herkunft 1972 von Lau et al. (114) in Costa Rica beobachtet wurde. Bei pH 6,9 hat Cartago die gleiche Beweglichkeit als Albumin/Paris. Die Entdeckung des Albumin/Cartago erfolgte, als 1.400 Seren auf Albuminvarianten untersucht wurden.

Albumin/Xavante [224]

Xavante- Albumin gehört zu den "gewöhnlichen" langsamen Varianten. Weitkamp et al. [224], fanden es 1973 bei den Xavanteindianern des brasilianischen Mato Grosso, als sie 214 Personen auf Alloalbuminämien systematisch untersuchten. Es ist im pH 5,0 System dem Albumin/Pushtoon ähnlich. In den pH 6,0 und pH 6,9 Elektrophoresen kann Xavante von normalen Albumin nicht unterschieden werden !

Albumin/Pushtoon [222,223]

Ein langsames Albumin, es wurde bei sieben Individuen in drei Haushalten in Pushtoon (Afghanistan) 1972 von Weitkamp et al. [222] gefunden. Es wurden 251 Seren systematisch nach Albuminvarianten untersucht.

Albumin/Cayemite [218,223]

Cayemite ist eine monomere, langsame "Neger- Variante", die unter 483 Negersera zweimal auf der Grande Cayemite Insel auf Haitii, bei systematischer Suche nach Albuminvarianten von Weitkamp et al. [218] 1969 aufgedeckt wurde. Im pH 5,0 System nicht vom Mexiko unterscheidbar.

Albumin/Mexiko [40,100,101,121,137 bis 139,160,173,216, 223,224]

Der erste Bericht über Albumin/Mexiko geht auch Melartin et al. [137] 1966 zurück. Albumin/Mexiko ist ein der bekanntesten indianischen Serumalbumine, das bei amerikanischen Indianern und Mestizen im Südwesten der USA [40], in Mexiko [121,137 bis 139] und Guatemala [100,101] in polymorpher Frequenz gefunden wurde. Auch in Nordbrasilien [173] konnte eine vom Mexiko in drei Stärkegelelektrophoresen nicht unterscheidbare Variante bei Indianern festgestellt werden. Trotz der stets guter Trennbarkeit vom Albumin A, wurde Mexiko noch nie bei einer anderen Bevölkerungsgruppe als indianischer gesichtet.

Albumin/Uinba (217,223)

Eine langsam wandernde Variante, die bei vier Individuen in einem Papua- Dorf von Weitkamp et al. (217) 1969 bei systematischen Untersuchungen auf Alloalbumine gefunden wurde. Bei pH 5,0 vom Albumin A gut zu unterscheiden.

Albumin/Yanomama- 2 (196,197,223,224)

Albumin/Yanomama- 2, langsam, fanden Tanis et al. (196) 1973 bei 46 Personen aus drei Yanomama- Dörfern in Nordbrasilien. Die Tatsache, daß es in zwei der drei Puffersysteme nicht, und im dritten gering vom Albumin A unterscheidbar ist, läßt auf die Möglichkeit schließen, daß es bei amerikanischen Indianern bei früheren Untersuchungen übersehen wurde. Es zeigte sich jedoch, daß das Albumin/Yanomama- 2 nur bei einem einzigen südamerikanischen Indianerstamm, den Yanomamas, mit einer mittleren Genhäufigkeit von 0,08 auftritt (198).

Albumin/Medán (80,119,223)

Medán ist die kathodischste der schnell wandernden Varianten. Es wurde 1971 von Lie- Injo et al. (119) in einer indonesischen Familie bei sieben Individuen gefunden, als 317 Seren elektrophoretisch auf Albuminvarianten untersucht wurden. In der Celluloseacetatelektrophorese vom Albumin A schlecht zu trennen. Das Auffinden des Albumin/Medán in West Malaysia, Nord Sumatra und bei den Meer Dayaks zeigt die populationsgenetische Beziehung dieser Bevölkerungsgruppen.

Albumin/Máku (46,173,215,221,223)

Diese schnelle Albuminvariante wurde in einem Yanomama- Dorf von Weitkamp et al. (215) 1968 beobachtet, als sie 1.111 Yanomama Indianer auf Albuminvarianten untersuchten. Dennoch ist sie der Yanomamabevölkerung offensichtlich fremd, da sie durch ein geraubtes Mitglied des fast ausgestorbenen Mákustammes eingeführt wurde. Später entdeckte man weitere

Fälle im angrenzenden nördlichen Zentralbrasilien, die elektrophoretisch identisch mit Máku/Albumin waren. Albumin/Máku ist in allen drei pH- Systemen einwandfrei trennbar.

Albumin/New Guinea (Reading) (130,182,198,213,216, 217,219,223,224)

In polymorphen Frequenz (über 1%) fanden Weitkamp et al. (213,217) 1968 und 1969 diese schnell wandernde Variante bei eingeborenen auf New Guinea ! Sie ist elektrophoretisch nicht von Albumin/Reading unterscheidbar, das bei einer englischen Familie von Tárnoky und Lestas (198) 1964 durch Zufall festgestellt wurde. Bei pH 5,0 und pH 6,9 ist sie vom Makiritare- 3 nicht zu unterscheiden.

Albumin/Makiritare- 3 (196,223,225)

Makiritare- 3 ist ein schnelles, im nördlichen Südamerika bei Makiritare- Indianern von Tanis und Neel (unpubliziert) zit. nach Weitkamp et al. (223) gefundenes Albumin. Es läßt sich in allen drei pH- Systemen gut von Albumin A trennen. Makiritare- 3 hat zusätzlich die Eigenschaft vom Albumin A nicht unterscheidbar zu sein, wenn die Serumproben in ACD (acid citrate dextrose)- Tuben gesammelt werden.

Albumin/Naskapi (14,23,24,30,33,100 bis 102,136, 137,139,140,159,212,213,216,223, 224)

Dieser Albumintyp wurde zuerst bei den Naskapi- Indianern in der Provinz Quebec in Kanada 1966 von Melartin und Blumberg (136) nachgewiesen, als sie 1.114 Indianerseren elektrophoretisch untersuchten. Es erstreckt sich über mehrere Indianer- und Eskimostämme in ganz Nordamerika und durch "Gen- Fluß" auch über angrenzende Indianer- Gruppen der südwestlichen USA ! Albumin/Naskapi erreicht die höchste Genfrequenz aller bis jetzt bekannten Albuminvarianten. Es ist bei pH 5,0 und pH 6,0 etwas langsamer als Albumin/Gent, und gehört somit zu den sehr schnellen Alloalbuminen.

Albumin/Gent [161,164,212,216,223,230,232]

Eine sehr schnelle Variante, die bei sieben Mitgliedern einer belgischen Familie 1960 von Wieme et al. [230] durch Zufall entdeckt wurde. Nach einer Schätzung von Weitkamp et al. [223] ist Albumin/Gent) nach Albumin B die zweithäufigste europäische Variante !

Albumin/Kyoto [226]

Das in einer japanischen Familie von Yamamoto et al. (zit. nach Weitkamp et al.) [226] 1973 gefundene Albumin/Kyoto, besitzt die größte anodische Wanderungsgeschwindigkeit aller bisher bekannten Alloalbuminämien. Es wurden noch zwei weitere schnelle Varianten in Japan nachgewiesen, die jedoch noch nicht in einer simultanen Elektrophorese mit bekannten Typen verglichen wurden.

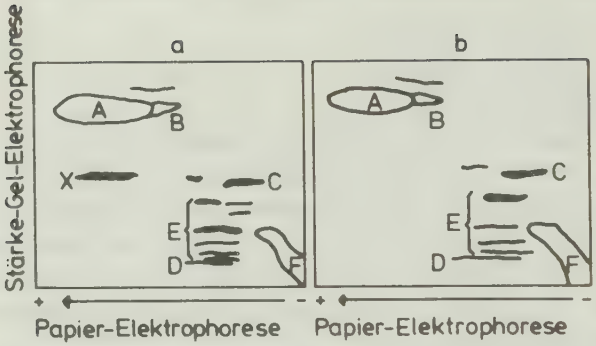
24. Unklassifizierte Alloalbumine

Viele der bis heute entdeckten Alloalbumine wurden bisher noch nicht in den drei Elektrophoresen nach Weitkamp et al. untersucht. Es ist nicht bekannt, ob diese Varianten neue Typen darstellen, oder ob sie mit den 25 schon bekannten Albuminvariantentypen identisch sind.

Literatur : (9,10,12,16,18,19,21,26 bis 29,31,33,35,44,47,48, 52,64 bis 66,70,74,94 bis 97,104,106,107,125 bis 127,141,142,144,145,149,150,152,153,164,166,170, 176 bis 178,180,184,185,191,195,201,203,205,208, 209,210,234)

25. Dimere Albuminvarianten

Fraser et al. [72] beobachteten 1959 in der zweidimensionalen Stärkegelelektrophorese ein "ungewöhnliches" Protein, das sich etwas schneller bewegte als die schnelle α_2 Komponente (Abb. 10), in der Papierelektrophorese jedoch mit etwa derselben Geschwindigkeit wanderte als Serumalbumin,



A Albumin
B α_1
C β-Globulin C (Transferrin)
D langsames α_2
E Haptoglobin-Hämoglobin-Komplexe
F γ-Globulin
X Sonderkomponente

Abb. 10. Ein Vergleich zweidimensionaler Trennungen der Plasmaproteinen von a, einer Person mit der ungewöhnlichen Komponente X, b, einer seiner Verwandten ohne sie. Nach Fraser et al. (72).

und etwa 10% der normalen Albuminbande ausmachte. Nachfolgende Untersuchungen dieser Familie [90,214], sowie die Entdeckung ähnlicher Fälle [3 bis 5,98,99,115,220,221] dieser sehr seltenen Albuminanomalie bestätigten, daß es sich um Albumindimere handelt, die möglicherweise mit den Spuren von Albumindimeren identisch sind, die man immunologisch in etwa 1/3 der normalen Sera entdecken kann [165]. Nach Vallet [207] enthält auch getrocknetes Albumin eine kleine Menge Dimer. Diese Albumindimere können nach Finlayson et al. [68] zum Teil (20 - 23%) durch Hitze wieder zum Monomer umgewandelt werden !
Obwohl Familienuntersuchungen in diesen Fällen mit einfacher autosomalen Vererbung übereinstimmen (Abb. 9) , wurde die Natur dieses anormalen Proteins und seine Beziehung zur Hauptalbuminkomponente noch nicht geklärt. Heterozygote für die Albuminvariante haben im Serum drei Albumine : etwa 65% Normalalbumin, 25% monomeres Albuminvariant und/ oder Konfiguration mit 10% Albumindimere.
Weitkamp et al. [220] verglichen die Albumindimere in zwei vertikalen Stärkegelelektrophoresen, und teilten sie in drei Variantentypen ein. Interessant ist der Zusammenhang zwischen der anodischen Beweglichkeit der Dimerbanden und der Verlängerung der Hauptalbuminbande in Richtung Kathode (Abb. 4) !

Albumin/MRC 718

Diese dimere Albuminvariante wurde von Fraser et al. [72] 1959 bei einer Walisischen Familie, bei mehreren schwedischen Familien 1966 von Laurell und Nilehn [115] , und bei einer amerikanischen Negerfamilie von Jamieson et al. [98] 1968 beobachtet. Verglichen mit einem Dimeralbumin, das durch die Denaturierung normalen Serums mit Azeton entsteht, findet man die etwas mehr nach kathodenwärts gerichtete Mobilität des MRC 718 Albumin (Abb. 4) . Untereinander hatten alle drei Varianten die gleiche Mobilität in diesem direkten elektrophoretischen Vergleich. Ob sich die drei

Berichte über diese Varianten auf ähnlichen, oder sogar genetisch gleichen Variantentyp beziehen, der von Weitkamp et al. (214) als MRC 718 (Dimer) bezeichnet wird, bleibt abzuwarten. Dem widerspricht nähmlich die Tatsache, daß das schwedische Dimer durch Merkaptoäthanol vollständig in Monomere überführt wird, das Dimer von Jamieson et al. dagegen nicht vollständig spaltbar ist.

Albumin/Yanomama

Albumin/Yanomama (Dimer), fanden Weitkamp et al. (220) 1972 in Nordbrasilien und Südvenezuela bei einer Person in einem Yanomama- Dorf, als sie Yanomama Indianer aus 27 Dörfern, jeder mit 36 - 176 Personen untersuchten. Leider waren beide Eltern verstorben, und er hatte keine Nachkommen. Das Albumindimer im Yanomamaalbumin bewegt sich etwas mehr kathodial als MRC 718. Zusätzlich gibt es da eine kathodenwärts gerichtete Verlängerung der Hauptalbuminbande (Abb 4) .

Albumin/Makiritare

Albumin/Makiritare (Warao) ist eine hochfrequente dimere Albuminvariante (Gen- Häufigkeit von 0,014) , die bei Makiritare-, Warao-, Wapishana-, Wajana-, Trio- und Piarao-Indianern im nördlichen Südamerika gefunden wurde (3 bis 5, 79,220,221). Im Makiritarealbumin gibt es eine noch stärkere Verlängerung der Hauptalbuminzone und eine noch kathodialere Lage der Dimerbande (Abb. 4) . Erstbeschreibung des Albumin/Makiritare geht auf Arends et al. (3) 1965 zurück. Sie fanden es in zwei Wapishana- Indianern.

26. Die transitorische Bisalbuminämie

Der erste gesicherte Fall einer nicht familiären Doppelalbuminämie wurde bei einem Kind mit Aszites unklarer Genese von Gabl et al. (75) beobachtet. Die Albumindoppelung war noch 14 Tage nach der ersten Untersuchung, dann aber nie mehr

nachweisbar. Die Familienuntersuchung ergab keine Doppelalbuminämie bei Eltern und anderen Angehörigen ! Die medikamentöse Behandlung erfolgte erst nach der ersten elektrophoretischen Untersuchung, die die Bisalbuminämie entdeckte ! Seitdem wurden zahlreiche neue Fälle einer erworbenen Bisalbuminämie bekannt, die man in zwei Gruppen einteilen kann :

I.) passagere Biasalbuminämie nach Behandlung mit Penicillin und verwandten Antibiotika (6,20,23,81,86,87,118, 139);

II.) transitive Bisalbuminämie bei bestimmten Erkrankungen wie z.B. Pankreatitis oder Virusinfektion (55,61,75,78, 111,150,171,172,175,189,193).

ad I. : die Veränderung der elektrophoretischen Beweglichkeit der einen Albuminfraktion durch Antibiotika ist :

a) dosisabhängig (sehr hohe Dosen)
b) vorübergehend
c) nicht Genabhängig (keine Heredität nachweisbar)
d) nicht mit allen Antibiotika zu erzielen (während z.B. die Addition von Antibiotika wie Penicillin G, Methicillin, Cephalotin, Ampicillin, Nafcillin nach Arvan (6) eine Verdoppelung der Albuminbande nach sich zieht, zeigen Streptomycin und Chlormycetin keine solche Wirkung) ;
e) die abnorme Komponente ist schneller als normal
f) gewöhnlich in verschiedener Konzentration (etwa 10 - 30%)
g) auch in vitro zu erzielen (durch vermischen des Serum mit Penicillin, kann man eine Verdoppelung der Albuminbande erzielen) . Bei Doppelalbuminämie können vier getrennte Fraktionen erzeugt werden (139).

Nach Arvan et al. (6) könnte die Ursache dieses Phänomens in einer molekularen Bindung zwischen Albumin und der Droge liegen, die, wenn sie stattfindet, ziemlich stark und

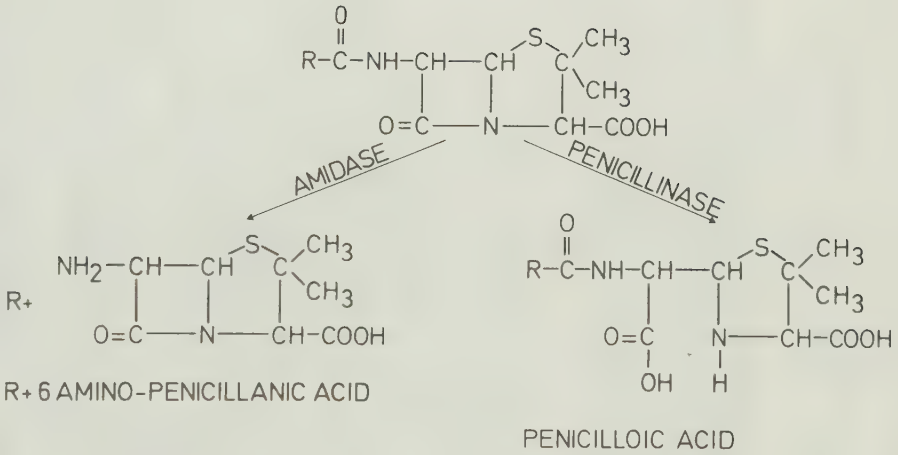


Abb. 11. Penicillin G und seine enzymatische Produkte.
Nach Arvan et al. (6).

gegen enzymatische oder chemische Zerstörung stabil ist. Levine [118] vermutet, daß eine solche Bindung des Penicillins an das Albumin durch die Bildung einer Amidbindung zwischen Epsilonaminogruppe eines Lysins des Albumins und der Carbamylgruppe des Beta- Lactam- Cyclus des Penicillins zustande kommt. Für den beobachteten Aufstieg der elektrophoretischen Beweglichkeit könnte im Falle des Penicillin seine Carboxylgruppe (Abb. 11) verantwortlich sein, die die negative Ladung des Moleküls erhöhen würde.
Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nach Arvan et al. [6] unbekannt, sie könnte jedoch zur Drogentoxizität oder therapeutischen Wirkung in Beziehung stehen. Guibaud et al. [86] konnten diese Vermutung stützen, indem sie bei 12 Kranken, die für verschiedene Indikationen einer starken antibiotischen Therapie (mit Penicillin und Antibiotika des Laktamintyps) unterworfen wurden, eine sporadische Bisalbuminämie beobachteten. Sie schlugen vor, das Auftreten einer reversiblen Albumindoppelung als ein wertvolles biologisches Merkmal zu betrachten, das frühzeitig zeigt, daß die zirkulierende Antibiotikamenge eine Schwelle erreicht hat, von der ab die therapeutische Wirksamkeit nicht mehr zunimmt, ja sich sogar als toxisch erweist (neurologische Sensationen myoclonischer Art, hämorrhagische Phänomene) , wobei diese Schwelle bei bestimmten Kranken, besonders bei insuffizienten Nieren niedriger liegt.
Eine derartige Feststellung einer Bisalbuminämie bei Behandlung mit hohen Antibiotikadosen sollte dazu führen, die verabreichten Dosen rechtzeitig zu vermindern [87].

ad II. : Bis heute sind mehrere Fälle bekannt, deren Ergebnisse darauf schließen lassen, daß es irgendeine kausale Wechselbeziehung zwischen einer Pankreatitis mit Aszites und der erlangten Bisalbuminämie gibt [55,78,111,171,172,189,193].

Es werden mehrere Mechanismen diskutiert :
Nach Stoodley et al. [193] ist die Annahme, daß eine exze-

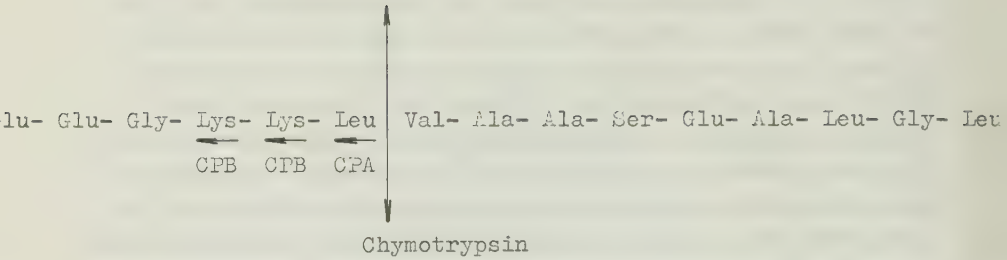
sive oder anomale Amylase sich ans Albumin bindet und so seine negative Ladung erhöht, wegen ihrem hohen Molekulargewicht wenig wahrscheinlich. Auch Shashaty et al. (189) waren nicht in der Lage, die Gegenwart von Amylase in der Albuminfraktion zu dokumentieren. Die Amylase könnte jedoch nach diesen Autoren auf das Albumin enzymatisch wirken und seine Struktur ändern (Aszitesflüssigkeit als Enzymspeicher). Die Verbindung eines hämorrhagischen Aszites und einer nicht familiären Bisalbuminämie wurde auch bei vier Kindern mit Pankreatitis von Eekels und Michaux (61) beschrieben. Als Ursache wurde die Erhöhung des Amylasespiegels im Blut diskutiert. Leider weisen die Autoren nicht darauf hin, ob diesen Kranken eine Antibiotikabehandlung verordnet wurde. Lamotte- Barrillon et al. (111) fanden jedoch bei einer Patientin mit Pankreatitis, die eine transitorische Bisalbuminämie hatte, häufig normale Amylasemie und das spezifisch mit Amoniumsulfat gefällte Albumin zeigte sich jeglicher Amylaseaktivität entzogen!

Eine andere Möglichkeit wäre, daß während einer akuten oder subakuten Pankreatitis Substanzen ins Plasma ausgeschüttelt (speziell Fettsäuren) und von einem Teil der Serumalbuminfraktion mitgeführt würden, mit der Folge einer Änderung der elektrophoretischen Beweglichkeit (189,193).

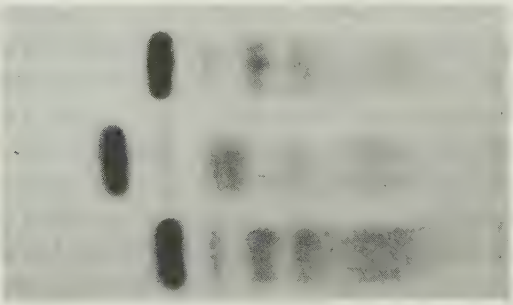
Lamotte- Barrillon et al. (111) haben bei Untersuchungen in vitro in einer stündlichen Inkubation von Albumin mit Trypsin eine Bisalbuminämie erhalten. Sie vermuteten einen Angriff des Trypsin auf das Albumin der Aszitesflüssigkeit, der zur strukturellen Veränderung führt. Das veränderte Albumin kehrt in den Kreislauf zurück, wo es sich mit normalem Albumin vermischt ! In ihrem Fall war die Konzentration des anomalen Albumins in der Aszitesflüssigkeit 50%, im Serum dagegen nur 30% der gesamten Albuminfraktion !

Rousseaux et al. (171,172) widersprachen 1976 der Hypothese einer Bildung von Liganden saueren Charakters als Ursache der transitiven Bisalbuminämie. Sie konnten die Proteolyse des Serumalbumins durch die Pankreasenzyme experimentell stark verdeutlichen. In vitro fand eine Proteolyse durch

Chymotrypsin oder Elastase in Verbindung mit Carboxypeptidasen A und B nur nach vorhergehender Aktivierung durch Trypsin und nach einer verlängerten Inkubationszeit (20 bis 24 Std.) stand. In der Pankreaspseudocysteflüssigkeit sind dagegen die proteolytischen Pankreasenzyme schon in einer aktiven Form vorhanden. Nach Meinung der Autoren sind in vivo das Chymotrypsin und die Carboxypeptidasen A und B für die Bildung eines Albumins saueren Charakters verantwortlich. Diese Pseudo- Cyste kann man als enzymatisches Reservoir ansehen, das die Ergußflüssigkeit mit pankreativen Enzymen versorgt. Sie vermuten daher, daß das Fehlen der Bisalbuminämie bei akuten Pankreatitis ohne Erguß wahrscheinlich von der Unmöglichkeit der Verlängerung der Inkubation des Serumalbumins mit den Pankreasenzymen herruht ! Diese Hypothese einer begrenzten Proteolyse in Verbindung mit Chymotrypsin oder Elastase und den Carboxypeptidasen wird auch durch strukturelle Untersuchungen aus den Ergußflüssigkeiten isolierten Albumine bestätigt. Während das N- terminale Ende identisch mit dem des normalen Serumalbumin ist, unterscheidet sich das C- terminale Ende deutlich von dem des normalen Serumalbumins : Ala- Leu- Gly- Leu (Abb. 12) .
Es wurden auch andere mögliche Mechanismen als Ursache der vorübergehenden Bisalbuminämie diskutiert :
Gabl et al. (75) vermuteten die passagere Verdoppelung der Albuminkomponente in einer vorübergehenden Störung der normalen Albuminsynthese in einer geschädigten Leber. Diese Hypothese trift nach heutigem Wissen sicherlich nicht zu.
Sandor et al. (175) beobachteten eine erlangte schnelle Doppelalbuminämie bei einem 44 jährigen Patienten mit fieberhaften Durchfall und Aszites im Entstehen, und vermuteten eine "virale Infektion mit lebernaher Lage" . Sie hatten die Möglichkeit einer somatischen Mutation erwogen.
Nach Ott et al. (150) sind das ebenfalls "in erster Linie" Viruskrankheiten, die eine erworbene Doppelung der Albuminbande verursachen können. Sie halten es für möglich, daß die transitorische Bisalbuminämie eine Erklärung in einer neuen Allotypie finden könnte, die vorerst nur durch den



bb. 12. Hypothetischer Mechanismus der Umwandlung des C- terminalen Endes des menschlichen Serumalbumins, der das Auftreten einer saueren molekularen Form erlaubt, durch chymotryptische und carboxypeptidasische Proteolyse. Nach Rousseaux et al. (172).



bb. 13. Katzenserum (Mitte) im Vergleich mit Humanserum. (Eigene Beobachtung).

Umstand der Virusinfektion oder einer anderen Krankheit demaskiert wird. Auch bei diesen Fällen wird man den Einfluß verschiedener Pharmaka nicht wegdiskutieren können !
Nach Schultze und Heremans [183] könnte das atypische, passagere Albumin die zeitweilige Tätigkeit eines Genes durch eine starke Stoffwechselstörung wiederspiegeln.
Zusammenfassend lassen sich die Charakteristika der transitorischen Bisalbuminämie so formulieren :

a) vorübergehendes Auftreten
b) nicht erblich
c) pharmaka- oder krankheitsabhängig
d) immer vom "schnellen" Typ
e) in kleineren Konzentrationen vorhanden als Albumin A
f) nach Stoodley et al. [193] antigenetisch verschieden vom Albumin A (von anderen Autoren wird die Bilddokumentation dazu für nicht überzeugend gehalten [112]).

Von Gabl und Huber [75] wurde vorgeschlagen, die transitorische Doppelalbuminämie im Gegensatz zur vererbten Doppelalbuminämie als "Paralbuminämie" zu bezeichnen.
Der diagnostische Nutzen einer Serumelektrophorese bei Aszites oder Pleuraerguß unklarer Genese liegt darin, daß man bei auftreten einer Bisalbuminämie eine chronische Pankreatitis vermuten kann. Die Entdeckung einer Bisalbuminämie während einer chronischen Pankreatitis macht auf eine Pankreasfistel (fistelartige Pseudozyste) aufmerksam und nach Meinung von Rousseaux et al. [172] stellt sie ein wichtiges Argument zugunsten einer chirurgischen Entscheidung dar !
Schließlich sind im Verlauf von Fistelpankreatitis im Peritoneum bei Verdoppelung der Albuminbande Gerinnungsstörungen besonder häufig und ernst [78,111,172].

27. Alloalbuminämie bei Tieren

Genetisch determinierte Albuminvarianten kommen auch bei Tieren vor. Man fand heterozygote und homozygote Formen der langsamen und schnellen Alloalbuminämie bei Schweinen (109), bei Schafen (63,147,204), bei Rindern (7,8,76,103), bei Geflügel (73,131,158), bei Stör- (Acipeuse)- Arten (124), bei der tetraploiden Froschart Odontophynus americanus (13), bei der Kröte Bufo americanus (88), bei einem Salamander (154), bei der Hausmaus (155,156,188) bei Peromyscus maniculatus bairdi (228), und Peromyscus leucopus (39), bei Ziegen (36), bei Wachteln (89) und bei Pferden (36,37,77,123, 133,194,202).

Ähnlich wie bei Menschen lassen einige Untersuchungen der verschiedenen Tierarten darauf schließen, daß zusätzliche Albuminvarianten durch Elektrophorese im saueren pH nachgewiesen werden können.
Eine Krankheitsdisposition konnte auch bei homozygoten Merkmalsträgern nicht beobachtet werden.
Daß die Albumine auch bei Tieren, in einer Anzahl elektrophoretisch unterscheidbarer Formen existieren können, wurde von Haley (89) demonstriert. Durch die Züchtung von Wachteln, die für ein langsam wanderndes Albumin homozygot waren Q_2/Q_2 mit Wachteln die normales Albumin besaßen Q_1/Q_1, konnte er Nachkommenschaft mit Doppelalbuminämie Q_1/Q_2 entstehen lassen. Als er letztere mit monozygoten Küken kreuzte, die Albumin besaßen, das schneller als irgendeiner der zwei Wachtelalbumine C_1/C_1 wanderte, hatten die erhaltenen Hybriden Doppelalbuminämie und waren Genotypen C_1/Q_1 und C_1/Q_2 ! Ähnlich wie bei Menschen wird z.B. auch bei der Hausmaus die Albuminsynthese durch zwei codominante Allele an einem autosomalen Locus kontrolliert (156).
Nichols et al. (146) konnten dieses Chromoson 1975 bei der Hausmaus identifizieren. Es ist das Chromoson 5 (LG XVIII).
Daß die Doppelalbuminämie beim Maulesel auch einem Hybriden selten vorkommt, ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß Esel und Pferd nahezu identisch elektrophoretische

Albuminbeweglichkeit besitzen [65]. Ebenfalls bei der Maus scheinen Albuminvarianten selten zu sein [155,156]. Bei den verschiedenen Tierarten findet man jeweils Albumine mit unterschiedlicher Mobilität, so daß ein Vergleich untereinander und mit humanem Serumalbumin nicht ohne weiteres möglich ist.
Bei Katzen z.B. findet man normalerweise Albumin mit viel höherer Mobilität als beim Menschen (Abb. 13) . Das auffälligste Ergebnis der elektrophoretischen Untersuchung des Serumalbumins von Tieren ist die große Variabilität von Varianten mit z.T. mehreren Allelen in hoher Frequenz in einer Population [112].

Tabelle 2

Population	Anzahl der Getesteten	Zahl der Heterozygoten	Zahl der homozygoten Alloalbuminämien	Name der Variante	Autoren
Amerikanische Indianer					
Alaska, Kanada u. Grönland					
Eskimo, Nördlicher Dialekt,					
Alaska	248	0	0		Melartin 1967
Quebec	124	3	0	Naskapi	Melartin 1967
Eskimo, Südlicher Dialekt,					
Alaska	189	0	0		Melartin 1967
Eskimo, Aleuten, Alaska	15	1	0	Naskapi	Melartin 1967
Eskimo, Grönland	491	0	0		Persson et al. 1971
Nördliche Athabasken, Alaska	185	10	1	Naskapi	Melartin 1967
Alaska	137	14	0	Naskapi	Scott u. Wright 196
Yukon	45	0	0		Melartin 1967
Haida, Queen Charlotte Island, B.C.	365	0	0		Melartin 1967
Athabasken, Alberta	103	20		Naskapi	Bowen et al. 1971
Algonkier, Alberta	564	27	0	Naskapi	Bowen et al. 1971
Sioux, Alberta	70	1	0	Naskapi	Bowen et al. 1971
Chippewa, Saskatchewan	102	2		Naskapi	Weitkamp, Chagnon et al. 1968
Chippewa, Saskatchewan	87	2		Naskapi	Tanis et al. 1974
Cree/Cheppewa, Saskatchewan	610	36	1	Naskapi	Donald u. Simpson 1
Naskapi, Quebec	203	54	1	Naskapi	Melartin 1967
Montagnais, Quebec	128	19	2	Naskapi	Melartin 1967
Ojibwa, Toronto	120	8	0	Naskapi	Tanis et al. 1974
USA					
Ojibwa, Minnesota	250	11	1	Naskapi	Polesky u. Rokala 1
Schwarzfuß-Indianer, Montana	97	4	0		Polesky u. Rokala 1
Sioux, Süd-Dakota	160	2	0	Naskapi	Melartin 1967
Navajo					
Neu-Mexiko u. Arizona	95	12	0	Naskapi	Melartin et al. 196
		1		Mexico	Melartin et al. 196

belle 2 (Fortsetzung)

pulation	An-zahl der Getes-teten	Zahl der Hetero-zygo-ten	Zahl der homozygo-ten Allo-albumin-ämien	Name der Variante	Autoren
lifornien	468	30	0	Naskapi	Johnston et al. 1969
	192	11	0	Naskapi	Tanis et al. 1974
		4	0	Mexico	Tanis et al. 1974
chen,Kalifornien	103	3	0	Naskapi	Johnston et al. 1969
		7	0	Mexico	Johnston et al. 1969
chen,Whiteriver	203	15	2	?	Bradley u. Hornbeck 1973
ave,Kalifornien	19	1	0	Naskapi	Johnston et al. 1969
		1	0	Mexico	Johnston et al. 1969
icopa,Kalifornien	9	1	0	Naskapi	Johnston et al. 1969
icopa,Südweststaaten USA	101	9	1	Mexico	Polesky et al. 1968
opah,Südweststaaten USA	164	13	0	Mexico	Polesky et al. 1968
asupai u.a.,Kalifornien	17	0	0		Johnston et al. 1969
a,Arizona	1528	99	7	Mexico	Polesky et al. 1968
		1	0	Naskapi	Polesky et al. 1969
a,Kalifornien	113	11	0	Mexico	Johnston et al. 1969
ago,Arizona	179	2	0	Mexico	Melartin 1967
ago,Kalifornien	115	3	0	Mexico	Johnston et al. 1969
ago,Arizona	546	5	0	Mexico	Bowen u. Johnson 1970
i,Neu-Mexiko	655	16	0	Mexico	Bowen u. Johnson 1970
l,Kalifornien	82	1	0	Naskapi	Johnston et al. 1969
u.a.,Kalifornien	23	1	0	Mexico	Johnston et al. 1969
inolen,Florida	374	0	0	Mexico	Pollitzer et al. 1970
inolen-Creel-Mischlinge	186	0	0		Tanis et al. 1974
.ko					
steco,Tamaulipas,Vera Cruz	184	4	0	Mexico	Lisker et al. 1971
a,Nayarit	83	2	0	Mexico	Lisker et al. 1971
ta,Vera Cruz,Hidalgo,	440	6	0	Mexico	Lisker et al. 1971
blo					
izo,Hidalgo,Tlaxcala	257	12	0	Mexico	Lisker et al. 1971
di,Hidalgo	100	5	0	Mexico	Lisker et al. 1971

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Population	Anzahl der Getesteten	Zahl der Heterozygoten	Zahl der homozygoten Alloalbuminämien	Name der Variante	Autoren
Mestizo,Hidalgo,Tlaxcala Mexico D.F.	185	10	0	Mexico	Melartin et al.
Mestizo,Mexico D.F.	1974	35	0	Mexico	Lisker et al. 1971
Tarasco,Michoacan	167	5	0	Mexico	Lisker et al. 1971
Mestizo,Vera Cruz	109	1	0	Mexico	Lisker et al. 1971
Mestizo-Mixtec,Guerrero	20	0	0		Melartin et al.
Mestizo-Mixtec	40	0	0		Melartin et al.
Mestizo,Guerrero,Oaxaco	99	1	0	Mexico	Lisker et al. 1971
Mixteco,Oaxaca	48	0	0		Lisker et al. 1971
Mazateco,Oaxaca	22	0	0		Lie- Injo et al. 1971
Mozatec	20	0	0		Melartin et al.
Mixe,Oaxaca	21	0	0		Lisker et al. 1971
Zapoteco,Oaxaca	255	3	0	Mexico	Lisker et al. 1971
Zapotec	123	1	0	Mexico	Melartin et al.
Mestizo-Zapotec	36	1	0	Mexico	Melartin et al.
Chol,Chiapas	138	0	0	Mexico	Lisker et al. 1971
Tzeltal-Tzotzil,Chaiapas	144	0	0		Lisker et al. 1971
Mestizo,Campeche	109	0	0		Lisker et al. 1971
Maya,Yucatan	263	0	0		Melartin et al.
Guatemala					
Gemischte Bevölkerung					
Guatemala City	203	1	0	Mexico	Johnston et al. 1973
Indianer Quiche	183	3	0	Mexico	Johnston et al. 1973
Angehörige des Tzutujil-und Cakchiquel-Sprachkreises am Atitlan- See	1059	0	0		Cann
Surinam,Guayana,Venezuela, Brasilien					
Trio,Surinam	423	11	0	Makiritare(Dimer)	Geerdink et al. 1974

elle 2 (Fortsetzung)

ulation	An-zahl der Getes-teten	Zahl der Hetero-zygo-ten	Zahl der homozygo-ten Allo-albumin-ämien	Name der Variante	Autoren
o-Brasilien	185	0	0		Salzano et al.
ana,Surinam	279	17	0	Makiritare	Geerdink et al. 1974
wai,Guayana	87	0	0		Arends u. Gallango 1965
ushi,Guayana	118	0	0		Arends u. Gallango 1965
ushi,Brasilien	188	0	0		Tanis et al. 1973
ishana-Brasilien	62	15	0	Wapishana (Máku?)	Tanis et al. 1973
ishana,Guayana	120	2	0	(Makiritare?)	Arends u. Gallango 1965
ao,Venezuela	222	5	0	Warao(Makiri-tare?)	Arends et al.
iritare,Venezuela	534	13	0	Makiritare (Dimer)	Arends et al. 1970
iritare,Venezuela	717	2	0	Makiritare-3	Tanis et al. 1973,1974
roa,Venezuela	146	2	0	Piaroa(Maki-ritare?)	Tanis et al. 1973,1974
omama	2261	4	0	Máku	Weitkamp et al.
omama		1	0	Yanomama (Dimer)	Weitkamp et al.
omama	984	48	1	Yanomama-2	Tanis et al. 1973
omama	3438	461	30	Yanomama-2	Tanis et al. 1974
		4	0	Máku	Tanis et al. 1974
apo,Brasilien	89	0	0		Tanis et al. 1973
apo,Brasilien	708	0	0		Salzano et al. 1972
apo,Brasilien	580	0	0		Tanis et al. 1974
ante,Brasilien	459	4	0	Xavante	Weitkamp,McDermid et al. 1973
ante,Brasilien	283	0	0		Tanis et al. 1974
ém,Brasilien	1360	3	0	Belém I Mexico? Máku	Salzano et al. 1974
er aus to Alegre, silien	1628	0	0		Salzano et al. 1974

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Population	Anzahl der Getesteten	Zahl der Heterozygoten	Zahl der homozygoten Alloalbuminämien	Name der Variante	Autoren
Peru					
Cashinahuy	92	0	0		Melartin 1967
Quechua	100	0	0		Melartin 1967
Paraguay					
Moro	109	0	0		Salzano et al.
Europäische Bevölkerungen					
England	12000	0	0		Cooke et al. 1961
England	548	0	0		Cohen 1965
Norwegen	1015	1	0	B	Efremov u. Braend 196
Schweden	4750	6	0	Dimer	Laurell u. Nilehn 196
Finnland					
Finnen	2682	0	0		Melartin 1967
Finnen/Lappen	62	0	0		Melartin 1967
Lappen	62	0	0		Melartin 1967
Italien	12000	5	0	?	Bonazzi 1968
Polen	500	0	0		Shrivastava 1969
Frankreich	10000	7	0	B	Fine 1970
Frankreich	35700	16	0	B	Fine et al. 1976
		7	0	Pollibauer	Fine et al. 1976
		1	0	Gainesville	Fine et al. 1976
Vereinigte Staaten (Weiße)					
Pennsylvania	114	0	0		Melartin 1967
New York	1000	1	0	Syracuse (Reading)	Schneidermann et al. 1968
Florida	20000	1	0	Gainesville	Lau et al. 1969
Andere Populationen					
Kurdische Juden, Israel	294	0	0		Melartin 1967

belle 2 (Fortsetzung)

lation	An-zahl der Getes-teten	Zahl der Hetero-zygo-ten	Zahl der homozygo-ten Allo-albumin-ämien	Name der Variante	Autoren
r					
gia	160	0	0		Weitkamp, Basu et al. 1969
i	323	1	0	Cayemite	Weitkamp, Basu et al. 1969
o Alegre, Brasilien	1628	0	0		Salzano et al. 1974
u- Neger aus Natal	304	0	0		Mc Dermid 1971b Mc Dermid u. Vos 1971
ba, Westafrika	50	0	0		Cohen 1965
mojo, Ostafrika	50	0	0		Cohen 1965
ybride (Weiße/Neger/ aner					
Belém, Brasilien	1360	1	0	Belém I	Salzano et al. 1974
n					
bei Osaka	100	0	0		Melartin 1967
o	110	0	0		Mc Dermid
, Hokkaido	113	0	0		Mc Dermid
nstämmige, Hawaii	12500	2	0	?	Fukunaga u. Glober 1973
kong (Bootleute)	23	0	0		Mc Dermid
esen, Taiwan	46	0	0		Melartin 1967
anistan (Pushtoon)	251	10	0	Afghanistan (Kashmir)	Weitkamp u. Buck 1972
		7	0	Pushtoon	Weitkamp u. Buck 1972
en					
ay	486	0	0		Mc Dermid 1971a
as	275	0	0		Mc Dermid 1971a
Delhi	518	2	0	Kashmir	Mc Dermid 1971a
r aus Singapur	36	0	0		Mc Dermid 1971a
r aus Natal, Südafrika	193	1	0	Kashmir	Mc Dermid 1971a

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Population	Anzahl der Getesteten	Zahl der Heterozygoten	Zahl der homozygoten Allo-Varianten	Name der albuminämien	Autoren
Malaya					
Eingeborene	165	1	0	Gombak	Lie- Injo et al. 19
Malayen	207	0	0		Mc Dermid
Malayen	410	1	0	Gombak	Welch u. Lie-Injo 19
		1	0	Medán	Welch u. Lie-Injo 19
Chinesen	392	1	0	"Kuala Lumpur"	Welch u. Lie-Injo 19
Inder	532	1	0	Gombak	Welch u. Lie-Injo 19
		2	0	" Sentul"	Welch u. Lie-Injo 19
Indonesien					
Indonesier u.Chinesen, Sumatra	317	1	0	Medán	Lie- Injo et al. 19
Batak, Sumatra	168	0	0		Mc Dermid et al.
Dani, West- Irian	201	0	0		Kirk et al.
Neuguinea					
Eingeborene	724	7	0	New Guinea	Weitkamp, Shreffler et al. 1969
		4	0	Uinba	Weitkamp, Shreffler et al. 1969
Eingeborene	50	0	0		Cohen 1965
Eingeborene	595	1	0	New Guinea	Mc Dermid 1971b
Eingeborene	1307	7	0	New Guinea	Mc Dermid
Eingeborene	183	0	0		Malcolm et al. 1972
Salomo-Inseln (Melanesier)	360	0	0		Melartin 1967
Rongelap (Mikronesier)	100	0	0		Melartin 1967
Vtirik (Mikronesier)	87	0	0		Melartin 1967
Fiji	71	0	0		Mc Dermid et al.
Australien					
Eingeborene	559	0	0		Melartin 1967
Eingeborene	344	0	0		Mc Dermid
Lebanesier (Sydney)	144	0	0		Blake et al.

Häufigkeit von Albuminvarianten in humanen Populationen. Nach Weitkamp (225) ergänzt.

28. Eigene Beobachtung

28.1 Untersuchungsgut.

Unter 50.000 routinemäßig durchgeführten CAF- Elektrophoresen, konnten wir 9 monomere, 1 dimere und 7 transitorische Bisalbuminä.ien beobachten. 4 weitere monomere Bisalbuminämiefälle wurden uns von anderen Untersuchern zugesandt.

Bei allen monomoren Fällen handelte es sich um die langsame Form der Alloalbuminämie. In einem dieser Fälle war es uns möglich, eine Familienuntersuchung durchzuführen. Durch kombinierte Verfahren wurden aus Seren dieser Patienten die beiden Albumine in reiner Form isoliert und eingehend untersucht.
Eine Familienuntersuchung im Falle der sehr seltenen dimeren Albuminvariante konnte bis jetzt nicht durchgeführt werden.
Die schnelle transistorische Doppelalbuminämie wurde in allen 7 Fällen eindeutig durch hohe Antibiotikagaben verursacht.

28.2 Methodik.

Die Papierelektrophorese wurde nach dem Standardverfahren von Grassmann und Hannig (I), die Acetatfolienelektrophorese im Mikroverfahren (Mikrophor- System der Firma Boskamp, Puffer : Michaelispuffer 1 : 2 verdünnt pH 8,6 , Ionenstärke 0,05 , Spannung 220 V, 20 min. Laufzeit), die Immunelektrophorese nach dem Mikroverfahren von Scheidegger (II) durchgeführt. Die Bestimmung des Gesamteiweißes erfolgte mit der Biuretmethode nach Weichselbaum (III). Die Doppeldiffusionsmethode entspricht im Prinzip der von Ouchterlony (IV), die modifizierte Immunelektrophorese der von Ossermann (V).
Zur Gewinnung, bzw. Isolierung von Albumin wurden 2 Verfahren angewandt.

a) Präparative Kartonelektrophorese mit Kartonpapier als Trägermaterial [VI]. Als Puffer wurde 1 : 2 verdünnter Veronal- Natrium/Natriumacetatpuffer nach Michaelis, als Trägermaterial Kartonpapier 2695 S. u. S. verwandt.

b) Serum wurde im Verhältnis 1 : 1 mit Trichloressigsäure versetzt, 20 min. zentrifugiert, und das Albumin mit 80% Aceton aus dem Zentrifugat gelöst. Einengung im Vacuum. Rücklösung des getrockneten Albumins in 0,9% NaCl- Lösung unter Zugabe von 1 Tropfen 10%ges Ammoniak. Anschließende Chromatographie an Sephadex G 150- Säulen.

Die Trennung bzw. Isolierung der beiden Albumine erfolgte durch kontinuirliche Ionenaustauschchromatographie an DEAE-Cellulose- Säulen [VII,VIII]. Das Serum und das isolierte Albumin wurden auch an Sephadex- Säulen G 75, 100 und 200 getrennt.

Die sedimentationsanalytische Untersuchung erfolgte in der Ultrazentrifuge Model E/ analytisch der Firma Beckmann Spinco bei 59.700 U/min. und 20° C. Zur vergleichenden Untersuchung wurde die Wedge- Zelle verwandt.

Die spektralphotometrische Untersuchung der getrennten Albuminfraktionen wurde mittels Spektrophotometer DB der Firma Beckmann durchgeführt.

I. Grassmann, W., u. K. Hannig : Ein einfaches Verfahren zur Analyse der Serumproteine und anderer Proteingemische. Naturwissenschaften 37, 496 (1950).

II. Scheidegger, J.J. : Une micro- methode de l'immuno-electrophorese. Int. Arch. Allergy 7, 103 (1955).

III. Weichselbaum, T.E. : Zit. nach M. Reiner, Standard methods of clinical chemistry, vol. I, p. 88 . New York : Academic Press 1953 .

IV. Ouchterlony, Ö. : Diffusion- in- Gel methods for immunological analysis, II. Progr. Allergy 6, 30 (1962).

V. Ossermann, E.F. : A modified technique of immunoelectrophoresis facilitating the identification of specific precipitin areas. J. Immunol. 84, 93 (1960).

VI. Knedel, M., u. F. Sperl : Über ein präparatives Elektrophoreseverfahren mit Kartonpapier als Trägermaterial. Blut 5, 65, 1959.

VII. Knedel, M., u. A. Fateh- Moghadam : Methoden und Ergebnisse der Säulenchromatographie in der klinischen Proteinchemie. Ergebn. Lab. Med. 2, 237 (1965).

VIII. Knedel, M., u. A. Fateh- Moghadam : Säulenchromatographische Untersuchungen von Paraproteinen an Ionenaustauschern. Klin. Wschr. 46, 1078 (1968).

28.3 Ergebnisse :

28.3.1. Monomere Alloalbuminämie.

Bei allen 13 monomeren Doppelalbuminämiefällen hat die anomale Komponente eine geringere Mobilität wie das Albumin A bzw. das Normalalbumin (Abb.1). Somit gehören alle diese Fälle der Doppelalbuminämie vom langsamen Typ an. Eine Klassifizierung nach Weitkamp wurde nicht vorgenommen. Nach der Mobilität in der CAF- Elektrophorese zu urteilen, dürfte es sich bei 12 Fällen (Sippen) um die häufigste europäische Albuminvariante B handeln (siehe S. 43). In einem Fall wandert die anomale Albuminfraktion sicher schneller als Albumin B, so daß es sich hier um eine andere Variante handeln könnte (Abb.14).
Das Verhältnis des Albumin A zu der langsamen Fraktion betrug in allen 13 Fällen etwa 6 : 5 . Das Gesamtalbumin lag

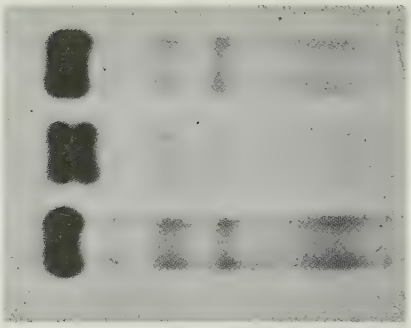


Abb. 14 Zwei verschiedene langsame Albuminvarianten im Vergleich zu einem Normalserum (c).

Abb. 15 Immunelektrophorese. Normalserum (a) im Vergleich zu einem Serum mit Doppelalbuminämie (b).

zumeist im Normbereich.
Immunelektrophoretische Untersuchung zeigte in 9 Fällen eine veränderte Albuminpräzipitationslinie, die von einer angedeuteten Verlängerung bis zur deutlichen Doppelbogigkeit reichte (Abb. 15). Vier Fälle zeigten keinen von der Norm abweichenden Befund.
Eine Korrelation zwischen der Doppelalbuminämie und bestimmten Krankheiten oder Anomalien wurden nicht festgestellt.
Bei einem der Fälle (Familie K.) war es möglich, eine Sippenuntersuchung durchzuführen.
Von 31 blutsverwandten Sippenangehörigen wurde bei 17 das Merkmal der langsamen Doppelalbuminämie festgestellt (Abb.16) .

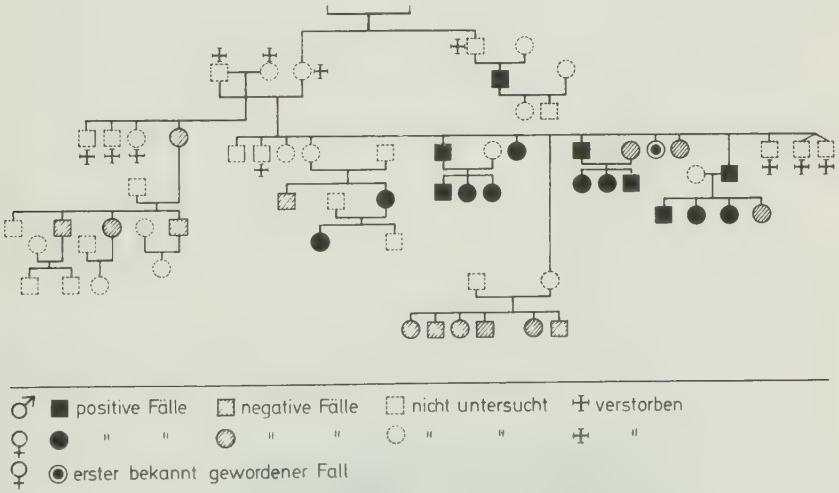


Abb. 16 Sippentafel der Fam. K. (Doppelalbuminämie).

Wie der Familienstammbaum erkennen läßt, liegt ein autosomaler, kodominanter Erbgang vor, bei dem sich die Heterozygotie als gedoppelte Albuminkomponente präsentiert. 10 dieser Personen waren weiblich, 7 männlich. Überträger dieses Merkmals auf die jeweils nachfolgende Generation waren sowohl männliche als auch weibliche Familienangehörige.
Eine Häufung bestimmter Gesundheitsstörungen, auffällige körperliche oder geistige Sippenmerkmale sind nicht bekannt geworden.
Die langsam wandernde Komponente besitzt eine geringere Mobilität als das Albumin A, jedoch eine eindeutig schnellere als die α_1 - Fraktion.
Auf Grund der elektrophoretischen Beweglichkeit dürfte es sich ebenfalls um das Albumin B handeln (Abb. 17).

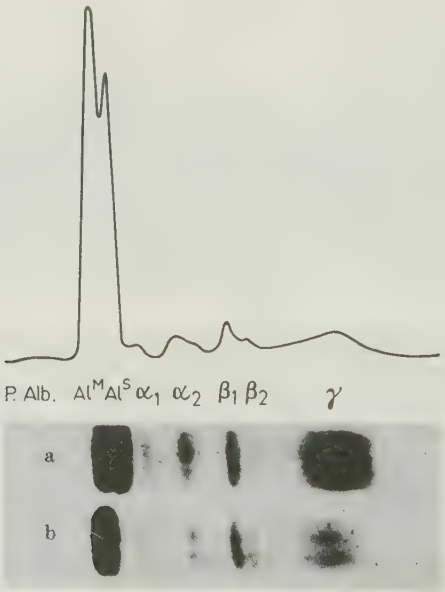


Abb. 17 Serumelektrophorese (CAF) der Patientin Eth. (a) im Vergleich zu einem Normalserum (b).

Eine Trennung der beiden Albumine war in der Papierelektrophorese nicht so gut möglich wie in der CAF- Elektrophorese. Das Verhältnis des Al^{n} zu Al^{sl} war etwa 6 : 5 . Das Gesamtalbumin war in 14 Fällen normal, bei 3 Fällen, die eine leichte Hypergammaglobulinämie hatten, etwas niedriger.
Die immunelektrophoretische Analyse ergab insbesondere im Albuminbereich bei allen Fällen keinen von der Norm abweichenden Befund. Eine zweifache Bogenbildung konnten wir auch bei eingehender Untersuchung unter Verwendung verschiedener Antihumanseren,monospezifischen Antialbuminserum und mehreren Serumverdünnungen bei keinem Mitglied der Familie K. feststellen.
Im Ouchterlony- Doppeldiffusionstest konnten wir im Ansatz mit Antialbuminserum nur eine Präzipitationslinie beobachten, welche ohne Spornbildung in die gebildete Linie zwischen dem Normalserum und Anti- Albuminserum überging und somit mit dieser immunologisch voll identisch war. Dieser Befund war auch bei verschiedenen Serumverdünnungen konstant. Eine Verdoppelung der Albuminpräzipitationslinie wurde nicht beobachtet!
Die sedimentationsanalytische Untersuchung des Vollserum zeigte keinen wesentlich von der Norm abweichenden Befund. Eine Verdoppelung der A- Komponente konnte nicht festgestellt werden. Die $S_{20\,w}$ der A- Komponente betrug um 4,5 , die der G- Fraktion um 7 und die der M- Fraktion um 18 .
Die Chromatogramme, die mittels Sephadex G 100-, G 150- und G 200 Säulen gewonnen wurden, entsprachen der Norm. Der Albuminpeak bei Fällen mit Doppelalbuminämie unterschied sich insoweit von dem Albuminpeak des Normalserums, als er breiter war und bei einigen Fällen eine angedeutete Zweigipfeligkeit aufwies. Mit dem ersten Gipfel des Albuminpeaks wurde überwiegend die langsam wandernde, mit dem zweiten Gipfel überwiegend die normal wandernde Albuminkomponente eluiert.
Die durch Kartonelektrophorese gewonnene Albuminfraktion wurde durch Chromatographie an einer Sephadexsäule G 150 gereinigt. Durch Rechromatographie dieser gereinigten Albuminfraktion

auf einer DEAE- Cellulosesäule konnten beide Albuminkomponenten voneinander getrennt und in elektrophoretisch, immunelektrophoretisch, sowie sedimentationsanalytisch reiner Form dargestellt werden. Immunologisch, spektralphotometrisch sowie sedimentationsanalytisch bestand zwischen den beiden Albuminen kein wesentlicher Unterschied.

28.3.2. Dimere Bisalbuminämie

Bei einem Patienten wurde in der CAF- Elektrophorese eine kleine zusätzliche Fraktion im α_2- Bereich festgestellt, mit einem relativen Anteil von 15%. Das Serumelektrophoresediagramm ist in der Abbildung 18 wiedergegeben.
Das es sich bei dem zusätzlichen im α_2- Bereich wandernden Protein um Albumin handelt, konnte mittels immunelektrophoretischen Untersuchungen eindeutig gezeigt werden.
Bei Anwendung eines polyvalenten Antihumanserum geht die typische Präzipitationslinie des Albumins in eine gebogene kleine Präzipitationslinie in α_2- Bereich über, ohne Sporn-bildung ! (Abb. 19a, unterhalb der Antikörperrille).
Bei Anwendung eines monospezifischen Antialbuminserum zeigt die Albuminlinie eine eindeutige Doppelbiegung (Abb. 19b, unterhalb der Antikörperrille). Die zusätzliche gebogene Präzipitationslinie befindet sich im α_2- Bereich.
Eine Familienuntersuchung war bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.
Eine Klassifizierung nach Weitkamp (siehe S. 51) wurde ebenfalls noch nicht vorgenommen. Allerdings wandert die von uns entdeckte dimere Albuminvariante in der CAF- Elektrophorese von allen bis jetzt bekannten dimeren Varianten am langsamsten, nämlich im α_2- Bereich. Albumin MRC 718 z.B. kann in der CAF- Elektrophorese von Albumin A nicht getrennt werden (98). Albumin Makiritare, das in der Stärkegelelektrophorese zwischen den schnellen α_2- Globulinen und Postalbumin wandert, findet sich in der CAF - Elektrophorese unmittelbar hinter der Hauptalbuminfraktion (4).

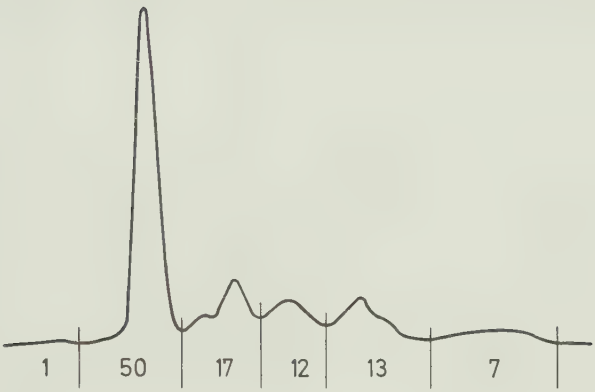


Abb. 18 Dimere Albuminvariante "München" (Pat.: Sch. 1977).

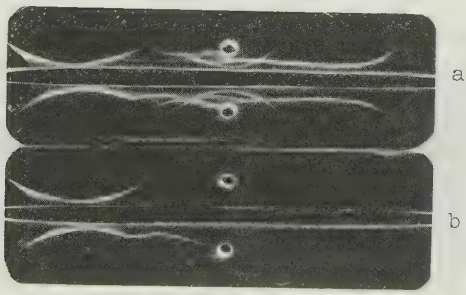


Abb.19 Immunelektrophoretische Untersuchung des Albumin "München". Erläuterung im Text.

Es ist anzunehmen, daß es sich hier um eine neue dimere Albuminvariante handle, die wir vorläufig als Albumin München bezeichnen möchten.

28.3.3. Transitorische Bisalbuminämie.

Bei 7 Kranken, die für verschiedene Indikationen einer intensiven Antibiotikatherapie unterworfen wurden, haben wir eine vorübergehende durch hohe Antibiotikadosen induzierte schnelle Bisalbuminämie feststellen können (Abb. 20). Es handelt sich um männliche und weibliche Kranke im Alter von 23 bis 71 Jahren. Bei allen Patienten zeigte die erste vor der Antibiotikabehandlung durchgeführte CAF- Serumelektrophorese normale Linien, und im Albuminbereich war nur eine einzige Bande sichtbar. Eine zweite , im Abstand von etwa 2 Wochen noch während der Behandlung durchgeführte Serumelektrophorese zeigte dagegen deutlich eine Verdoppelung der Albuminlinie in eine schnellere (anomale) und eine langsamere (normale) Bande, die nach Beendigung der Antibiotikatherapie innerhalb von einigen Wochen wieder spontan verschwand (Abb. 21).
Die Immunelektrophorese zeigte einen mehr oder weniger auffallenden Doppelbogen, den zwei Albuminfraktionen entsprechend.
Ähnlich wie Guibaud [86] fanden wir einen interessanten Zusammenhang zwischen einer Niereninsuffizienz und dem Entstehen einer transitorischen Bisalbuminämie unter Behandlung mit Antibiotika. Fünf der sieben Patienten hatten einen pathologisch erhöhten Kreatinin- Wert.

Schilderung der Fälle :

1. Frau F.T., 71 Jahre alt.
   Diagnose : Prothrahiertes Coma urämicum, Bronchopneumonie, chronische Pyelonephritis, Trichomoiasis.
   Kreatinin- Wert : bis 15,6 mg/100 ml
   Antibiotika : Breitspektrum- Penicillin 2 x 5g/Tag.

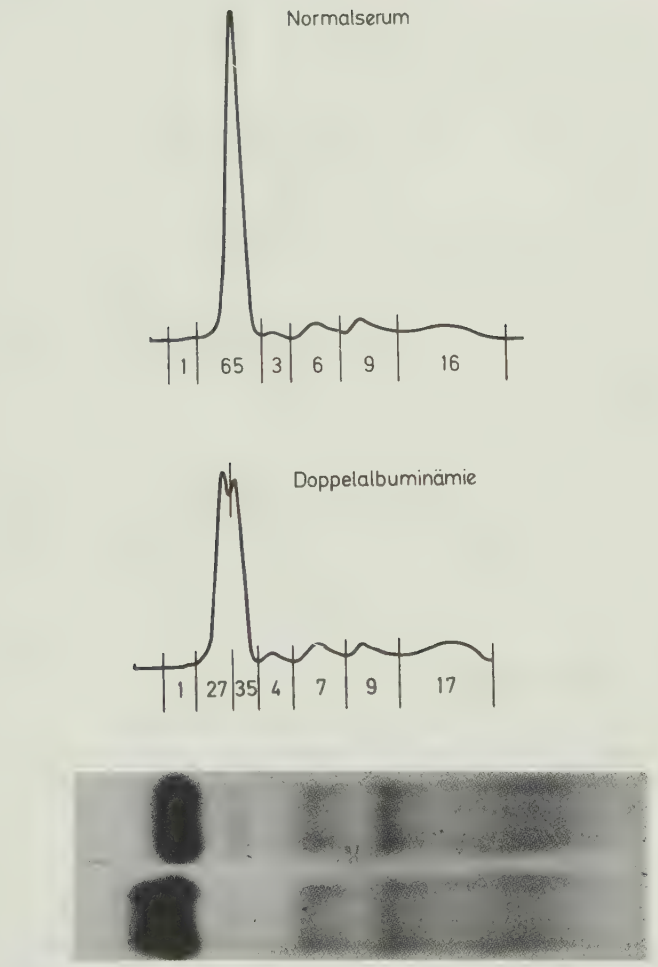


Abb. 20 Transitorische Bisalbuminämie (schnell) im Vergleich zu einem Normalserum (Pat.: W.M.).

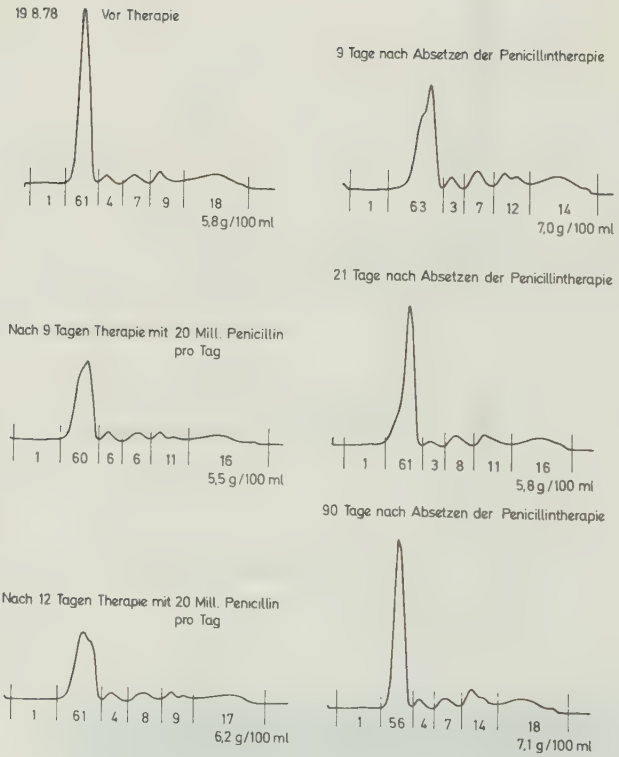


Abb. 21 Die Entwicklung einer transitorischen Bisalbuminämie während der Behandlung mit Penicillin (Pat.: M.R.).

2. Frau K.A., 65 Jahre alt.
   Diagnose : Dekompensierte Niereninsuffizienz, Pyonephrose, Pyelonephritis, rheumatoide Arthritis, Gastritis, generalisierte Amyloidose.
   Kreatinin-Wert : bis 5,3 mg/ 100 ml
   Antibiotika : Aminoglykosid 2 x 40/Tag, Breitspektrum-Penicillin 2 x 5g/Tag.

3. Herr S.G., 57 Jahre alt.
   Diagnose : Endokarditis lenta (Streptokokkus viridans), Cystenniere.
   Kreatinin-Wert : normal
   Antibiotika : Penicillin G 2 x 20 Mega/Tag, Aminoglykosid 80 mg/Tag.

4. Herr M.R., 23 Jahre alt.
   Diagnose : Tetrachlorkohlenstoffvergiftung
   Kreatinin-Wert : bis 8,7 mg/ 100 ml
   Antibiotika : Penicillin G 2 x 10 Mega/Tag, Breitspektrum-Penicillin 3g/Tag.

5. Frau J.R., 31 Jahre alt.
   Diagnose : Niereninsuffizienz (Nephrolithiasis), Herzinsuffizienz, Cholelithiasis.
   Kreatinin-Wert : bis 11 mg/ 100 ml
   Antibiotika : Penicillin G 30 Mega/Tag, Breitspektrum-Penicillin 15 g/Tag.

6. Frau W.M., 24 Jahre alt.
   Diagnose : Endo- Myokarditis (virusbedingt)
   Kreatinin-Wert : normal
   Antibiotika : Penicillin G 30 Mega/Tag, (wegen der Verdachtsdiagnose einer bakterielen Endokardidis).

7. Herr S.E., 59 Jahre alt.
   Diagnose : Herzinsuffizienz (Endokardidis), rheumatoide Arthritis

Kreatinin- Wert : 15 mg/ 100 ml
Antibiotika : Penicillin G 30 Mega/Tag.

29. Diskussion

Der Name Alloalbuminämie ist ein Oberbegriff für eine erbliche Albuminanomalie, die im heterozygoten Zustand phänotypisch durch zwei elektrophoretisch unterschiedlich wandernde Albuminkomponenten charakterisiert ist. Man kann dann von einer Doppelalbuminämie, Bisalbuminämie oder Dialbuminämie sprechen. Siehe Kap. 3, S. 3 .
Die Albuminsynthese wird durch zwei kodominante autosomale Gene Al^A/Al^A determiniert. Im Falle der erblichen Doppelalbuminämie ist eines der beiden Gene anomal Al^A/Al^V (Variante). Homozygote Alloalbuminämieträger haben zwei anomale Albumingene Al^V/Al^V. Siehe Kap. 17, S. 29 .
Als Ursache der Alloalbuminämie wird eine Genmutation angenommen, die zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz im Albuminmolekül führt. Andere Mechanismen, wie z.B. eine Änderung der Tertiärstruktur des Moleküls oder eine Erhöhung des Metabolitenspiegels im Serum, sind weniger wahrscheinlich. Siehe Kap. 4, S. 8 .
Die Hypothese einer Punktmutation des Albumingens konnte durch die Strukturanalysen des Albumin B unterstützt werden. Siehe Kap. 9, S. 22 .
Eine enge Koppelung zwischen dem Albuminlocus und den Loci für andere Blutgruppenfaktoren, konnte mit Sicherheit nur im Falle der Gc- Gruppen (engste Planabstand 2,3 Centimorgan) nachgewiesen werden. Siehe Kap. 18 u. 19, S. 32 - 35 .
Keine statistisch gesicherte Beziehung besteht dagegen zwischen der erblichen Alloalbuminämie und anderen genetisch bedingten Anomalien bzw. Krankheiten. Siehe Kap. 20, S. 35 .
Die Alloalbuminämie wird in der Serumelektrophorese nachgewiesen, wobei die CAF- Elektrophorese als Methode der Wahl zur Darstellung der Albuminvarianten zu empfeheln ist.

In manchen Fällen, vor allem dann, wenn der Mobilitätsunterschied zur Norm klein ist, scheint die Stärkegelelektrophorese der CAF- Elektrophorese überlegen zu sein. Siehe Kap. 5 u. 6, S. 9 - 16 .
Wir haben jedoch alle unsere Doppelalbuminämiefälle in einer Routine- CAF - Elektrophorese beobachten können.
Die permanente Alloalbuminämie kommt in zwei verschiedenen Grundformen vor. Einmal als die häufigere monomere Form, von der man bis heute über 25 Typen unterscheiden konnte. 18 monomere Albuminvarianten wandern in der Serumelektrophorese langsamer, 7 dagegen schneller als normales Albumin. Der Unterschied in der Mobilität der einzelnen Albuminvariantentypen ist zum Teil beträchtlich. Siehe Abb. 6, S. 18 .

Die Typisierung und Einteilung wird zur Zeit in dem Dreielektrophoresesystem nach Weitkamp vorgenommen. Siehe Kap. 7 u. 8, S. 16 - 22 .
Zum zweiten gibt es die seltenere dimere Form der Alloalbuminämie, von der bisher nur drei Typen bekannt waren. Siehe Kap. 25, S. 49 .
Eine von uns entdeckte dimere Albuminvariante wandert in der CAF- Elektrophorese von allen bekannten dimeren Varianten am weitesten kathodial, im α_2- Bereich. Wir nennen diese neue dimere Variante vorläufig Albumin München. Eine Vergleichsuntersuchung nach Weitkamp steht noch aus. Siehe Kap. 28.3.2., S. 7 .
Die immunoelektrophoretische Untersuchung zeigt bei den monomeren Albuminvarianten entweder eine normale oder eine doppelt gebogene Albuminpräzipitationslinie. Siehe Kap. 10, S. 24 .
Bei gleicher Technik konnten wir bei der immunelektrophoretischen Untersuchung von 13 monomeren Albuminvarianten in 9 Fällen eine Verdoppelung der Albuminpräzipitationslinie feststellen. In vier Fällen wurde nur eine symmetrische Albuminp räzipitationslinie beobachtet. Siehe Kap. 28.3.1., S. 71 . Die Untersuchung eines von Knedel zuerst beschriebenen Falles ergab ebenfalls eine zweifach gebogene Linie. Siehe Abb. 7, S. 24 .

Diese Befunde können durch die unterschiedliche Mobilität der Albuminvarianten erklärt werden.
Ähnliche Resultate liefert die Immunoelektrophorese im Falle der dimeren Albuminvarianten. Bei der Untersuchung der dimeren Variante haben wir eine zusätzliche kleine Albuminpräzipitationslinie beobachtet, die in α_2- Bereich übergeht. Siehe Abb. 18, S. 77 .
Eine Verdoppelung der Albuminpräzipitationslinie, wie sie von Robbins beschrieben wurde, konnten wir auch bei Verwendung höherer Serumverdünnungen nicht feststellen. Es wird angenommen, daß die Albuminvarianten antigenetisch identisch mit normalem Serumalbumin sind. Siehe Kap. 10, S. 24 .
Die Bindungskapazität der Alloalbumine ist in der Mehrheit der Fälle mit der des normalen Albumin vergleichbar. Es wurden jedoch gewiße Unterschiede in der Bindungsfähigkeit einiger Albuminvarianten z.B. für Thyroxin, Warfarin und andere Substanzen gefunden, die möglicherweise klinische Auswirkungen für die Merkmalsträger haben könnten. Siehe Kap. 11, S. 26 .
Die monomeren Albuminvarianten sind in der Regel hitzebeständig und besitzen ein gleiches Molekulargewicht wie normales Serumalbumin.
Albumindimere dagegen, scheinen ein höheres Molekulargewicht zu haben und sind leicht durch Wärme zu denaturieren. Siehe S. 28 .
Die Häufigkeit der Albuminvarianten ist bei vielen Popu - lationen noch nicht bekannt. Siehe Tab. 2, S. 62 . Auffallend ist die genetische Verschiedenheit des Serumalbumins sowie die Genfrequenz der Alloalbumine bei amerikanischen Indianern. Bei zwei Indianerstämmen alleine, wurden fünf neue Typen entdeckt (Makiritare, Makiritare- 3, Yanomama, Yanomama- 2, Máku). Die Genfrequenz bei Albumin/Naskapi erreicht 14% und seine Verteilung über ganz Nordamerika ist populationsgenetisch interessant. Siehe Kap.21, S. 37 .
Wir haben unter 50.000 Seren lediglich drei verschiedene

Albuminvariantentypen beobachten können. Das Gesamtvorkommen lag bei den langsamen Varianten bei 0,2°/oo .
Bis auf wenige Ausnahmen bleiben die Albuminvariantentypen an spezifische Populationen begrenzt. Das Albumin B z. B. kommt nur in Europa vor. Inwieweit die Mutagenitätsrate des Albuminlocus, die Selektion, die Genströmung bzw. die Migration der Bevölkerung bei der Verbreitung und Frequenz der Alloalbuminvarianten in einzelnen Populationen von Bedeutung sind, muß noch geklärt werden.
Populationsgenetisch ist die relativ einfache Art und Weise, in der man Albuminvarianten elektrophoretisch entdecken und unterscheiden kann, von größter Bedeutung, vor allem auch deshalb, weil sie nicht so selten vorkommen wie früher angenommen wurde. Sie können nach Weitkamp als anthropologisches Merkmal zur Charakterisierung der Bevölkerung dienen. Siehe Kap. 22, S. 40 .
Die richtige Interprätation der genetischen Vorgänge am Albuminlocus war erst durch die Entdeckung der Alloalbumine möglich geworden. Siehe Kap. 22, S. 40 .
Außer der genetisch bedingten Alloalbuminämie gibt es die nichthereditäre transitorische Bisalbuminämie, die je nach den Entstehungsursachen ebenfalls in zwei verschiedenartige Gruppen unterteilt werden kann :
Erworbene Bisalbuminämie nach hohen Dosen von Penicillin G und verwandten Antibiotika und die sicherlich seltenere passagere Bisalbuminämie als Folge von bestimmten Krankheiten. Siehe Kap. 26, S. 52 - 59 .
Das Auftreten der Doppelalbuminämie nach Antibiotikagaben ist dosisabhängig, immer vorübergehend, nicht erblich, nicht mit allen Antibiotika zu erzielen. Die zweite Albuminfraktion ist immer schneller als Albumin A und die Konzentration erreicht höchstens 30% der Hauptalbuminkomponente. Prädisponiert sind Patienten mit einer Niereninsuffizienz. Wir haben bei 7 Patienten eine passagere Bisalbuminämie nach einer Therapie mit hohen Dosen von Penicillin G und Breitspektrum- Penicillin (Aerugipen, Totocillin, Binotal) be-

obachten können. Die kleinere schnelle Albuminkomponente verschwand nach Absetzen der Antibiotikatherapie wieder spontan innerhalb von einigen Wochen. Siehe Abb. 21, S. 80 .
Fünf der sieben Patienten hatten eine Niereninsuffizienz ! Klinische Sensationen, die auf eine toxische Wirkung der zirkulierenden Antibiotikamenge zurückzuführen wären, wurden nicht beobachtet. Siehe auch S. 55 .
Die Ursache dieser Art der transitorischen Bisalbuminämie liegt wahrscheinlich in einer molekularen Bindung zwischen Albumin und dem Penicillin. Siehe S. 54 - 55 .
Das Auftreten der Bisalbuminämie während einer intensiven Antibiotikatherapie soll nach Guibaud als ein biologisches Merkmal betrachtet werden, das die beginnende Toxizität des Antibiotikums anzeigt.Siehe S. 55 .
Eine nichterbliche, passagere, schnelle Bisalbuminämie kann auch als Folge einer chronischen Pankreatitis mit Aszites auftreten. Die Ursache ist nach Rousseaux eine Proteolyse des Serumalbumins durch Pankreasenzyme. Siehe S. 56 - 57 .
Andere Mechanismen sind weniger wahrscheinlich. S. 58 - 59.
Das Auftreten einer Bisalbuminämie bei Aszites oder Pleuraerguß unklarer Genese kann nach Rousseaux eine chronische Pankreatitis vermuten lassen. Siehe S. 59.
Die Doppelalbuminämie wurde auch bei einer ganzen Reihe von Tierarten beobachtet. Das Vererbungsmodul ist mit dem beim Mensch identisch. Eine Krankheitsdisposition wurde auch bei homozygoten Tieren nicht beobachtet. Siehe Kap. 27, S. 60 .

30. Zusammenfassung

Aufgrund umfassenden Literaturstudiums sowie der Untersuchung eigener Doppelalbuminämiefälle konnte im wesentlichen festgestellt werden :
Die Doppelalbuminämie ist eine Albuminanomalie, die sich in der Serumelektrophorese als zwei unterschiedliche schnell wandernde Komponenten darstellt.
Die hereditäre Form der Alloalbuminämie wird durch zwei kodominante Gene vererbt, wobei bei der Heterozygotie eines, bei

Homozygotie beide Gene anomal sind. Die Ursache dieser Anomalie liegt in einer Punktmutation, mit der Folge einer Änderung der Aminosäuresequenz im Albuminmolekül (Lysin gegen Glutamin).
Antigenetisch gibt es keine wesentliche Unterschiede zwischen normalem Serumalbumin und den Alloalbuminen. Die Bindungsfähigkeit der Albuminvarianten ist jedoch zum Teil verschieden vom Normalalbumin. Es wurde keine Koppelung zwischen der erblichen Alloalbuminämie und anderen Anomalien gefunden. Sie verursacht auch kein spezifisches Krankheitsbild. Eine statistisch signifikante Koppelung wurde lediglich zwischen den Albumingenen und Gc- Gruppenallel gefunden (Allelie).
Die Häufigkeit der Albuminvarianten ist bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich. Bei amerikanischen Indianern erreicht sie beim Albumin Naskapi z.B. bis 14%, in Europa lediglich 0,2 °/oo bis 0,7 °/oo beim Albumin B.
Die hereditäre Alloalbuminämie kommt als Albuminmonomer oder als Albumindimer vor. Von der monomeren Alloalbuminämie sind 25 Variantentypen bis jetzt bekannt geworden.
Die Typisierung wird in einem Dreielektrophoresensystem nach Weitkamp vorgenommen. 7 Variantentypen sind schneller als normales Serumalbumin (Medán, Máku, New Guinea, Makiritare- 3, Naskapi, Gent, Kyoto) wobei Albumin Kyoto die schnellste Albuminvariante darstellt. 18 Variantentypen wandern in der Elektrophorese langsamer als normales Serumalbumin (Yanomama- 2, Uinba, Mexiko, Cayemite, Pushtoon, Xavante, Cartago, SO/BS, Santa Ana, Otsu, Kashmir, Paris, Gainesville, Roma, B, Belém 1, Pollibauer, RSI). Das Albumin RSI ist die langsamste monomere Serumalbuminvariante überhaupt.
Von der sehr seltenen dimeren Form der Alloalbuminämie sind bis jetzt vier Typen bekannt : MRC 718, Yanomama, Makiritare und München.
Neben der hereditären Alloalbuminämie gibt es die nicht erbliche, transitorische Bisalbuminämie. Sie wird einmal durch hohe Antibiotikadosen verursacht, zum Zweiten entsteht sie als Folge einer chronischen Pankreatitis mit Ascites. In beiden Fällen ist sie reversibel und verschwindet spontan innerhalb

einiger Wochen nach Absetzen der Therapie bzw. nach der Genesung.
Die erbliche Alloalbuminämie findet man auch bei einer ganzen Reihe von Tierarten.

Literatur

1. Adams, M.S. : Genetic diversity in serum albumin. J. med. Genet. 3 (1966) 198 - 202

2. Adner, P.L., A. Reddfors : En släkt med två albuminfraktioner i serumelektroforesen (bisalbuminaemia). Nord. Med. 65 (1961) 623 - 625

3. Arends, T., M.L. Gallango : Haemoglobin Types and Blood Serum Factors in British Guiana Indians. Brit. J. Haemat., 11 (1965) 350 - 359

4. Arends, T., M.L. Gallango, M. Layrisse, J. Wilbert, H.D. Heinen : Albumin Warao : New type of human alloalbuminaemia. Blood 33 (1969) 414 - 420

5. Arends, T., L.R. Weitkamp, M.L. Gallango, J.V. Neel, J. Schultz : Gene Frequencies and Microdifferentiation among the Makiritare Indians. II. Seven Serum Protein Systems. Amer. J. hum. Genet. 22 (1970) 526 - 532

6. Arvan, D.A., B.S. Blumberg, L. Melartin : Transient "bisalbuminemia" induced by drugs. Clin. chim. Acta 22 (1968) 211 - 218

7. Ashton, G.C. : Serum albumin in cattle. Genetics 50 (1964) 1421 - 1426

8. Ashton, G.C., G.H. Lampkin : Serum albumin and transferrin polymorphism in East African cattle. Nature 205 (1965) 209 - 210

9. Atal, P.R., V.P. Mital, R.C. Kulshresta : Heterogenity of human serum albumin. Report of a case of bisalbuminemia. Indian J. med. Sci. 24 (1970) 797 - 799, zit. nach Weitkamp et al. (224)

10. Baisden, R., R.B. Conn, V. Anido : Heterogeneity of human serum albumin. Amer. J. clin. Pathol. 51 (1969) 760 - 764

11. Ballieux, R.E., J.W. Imhof, G.H. Niehaus : Identification of So- called Atypical Macroglobulinaemia as an Atypical Form of β_{2A}- Paraproteinaemia : a New Immunological Entity ? Nature 189 (1961) 768 - 770

12. Barbaree, J.M., W.J. Decker : Studies on a Fast- Migrating Bisalbumin. Biochem. Med. 5 (1971) 181 - 187

13. Becak, W., A.R. Schwantes, M.L.B. Schwantes : Polymorphism of albumin - like proteins in the South American tetraploid frog Odontotophrynus americanus (Salientia: Ceratophrydidae). J. exp. Zool 168 (1968) 473 - 476, zit. nach Langenbeck (112)

14. Bell, H.E., S.F. Nicholson, Z.R.Thompson : Bisalbuminemia of the fast type with a homozygote. Clin. chim. Acta 15 (1967) 247 - 252

15. Bennhold, H., H. Peters, E. Roth : Über einen Fall von kompletter Analbuminaemie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60 (1954) 631 - 634

16. Bennhold, H., H. Ott, G. Scheurlen : Beiträge zur Frage der genbedingten Bluteiweißstörungen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 64 (1958) 279 - 282

17. Bergstrand, C.G., B. Czar : Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand. J. clin. Lab. Invest. 8 (1956) 174

18. Bernini, L.F., V. Ventruto : Contributo allo studio biochimico delle bisalbuminemie. Minerva medica 62 (1972) 1307 - 1315

19. Bhowmick, B.K., M.M. Kubik : Bisalbuminaemia in an indian family. 213 (1974) 691 - 692

20. Bismuth, C., P. Crabie, A. Guyon : Bisalbuminémie transitoire sous béta- lactamines lors d' intoxications phalloidiennes. La Nouv. Presse méd. 5 (1976) 1696

21. Biyal, F., H. Hatemi, C. Oker : Double albuminemia. New Istanbul Contr. clin. Sci. 8 (1965) 102 - 105, zit. nach Langenbeck (112)

22. Bleich, R. : Störungen bei isoelektrischen Focussierung von Proteinen durch anorganische Ionen. Naturwissenschaften 58 (1971) 55 - 56

23. Blumberg, B.S., E. Kaarsalo, L. Melartin : Autosomal linkage between albumin and Gc loci. Clin. Res. 14 (1966) 481

24. Blumberg, B.S., J.R. Martin, L. Melartin : Alloalbuminemia. Albumin Naskapi in Indians of the Ungava. J. Amer. med. Ass. 203 (1968) 180 - 185

25. Blumberg, B.S. : The epidemiology of alloalbuminemia. Arch. Envir. Health. 18 (1969) 1 - 3, zit. nach Lisker (121)

26. Bohls, S.W., F.Y. Lara, N. Thurman, J. Keyes : Manifestation of Bisalbuminemia in Serum and Cerebrospinal Fluid. Dis. Nerv. Syst. 27 (1966) 727

27. Bonazzi, L. : Contribution ultérieure á l'étude des Bisalbuminaemies et des Paralbumines. Simposium Chromathographie and Elektrophoresis Bruxelles 1968.

28. Bonazzi, L. : On a rare genetic variation of plasma albumin : bisalbuminaemia. Clin. chim. Acta 20 (1968) 362 - 363

29. Bonazzi, L. : Su di una rara variazione genetica dell'albumina plasmatica : la bisalbumina. Minerva medica 59 (1968) 4528-4538

30. Bowen, P., F. O'Callaghan, C.S.N. Lee : Serum Protein Polymorphisms in Indians of Western Canada. Hum. Hered. 21 (1971) 242 - 253

31. Bowers, K.L. : Bisalbumin : A Fast Moving Variant. Amer. J. med. Technol. 37 (1971) 415 - 416

32. Brackertz, D., W. Müller : Defektproteinämien und Antikörpermangelsyndrome. In : Schwiegh, H. Handbuch der inn. Medizin (1974) 264

33. Bradley, D.W., C.L. Hornbeck : Serum Albumin Polymorphisms in Whiteriver Apache Indians. Biochem. Med. 8 (1973) 92 - 97

34. Bradley, D.W., C.L. Hornbeck : QAE- Sephadex Chromatography of Human Serum Albumin Variants. Biochem. Med. 9 (1974) 85 - 89

35. Bradwell, A., I. Deverill, R. Jefferis : Bisalbuminaemia Birmingham- A New Variant in an Indian Family. Vox Sang 28 (1975) 383 - 388

36. Braend, M. : Serum types of Norwegian horses. Nord. Vet. Med. 16 (1964) 363 - 373, zit. nach Langenbeck (112)

37. Braend, M., G. Efremov : Haemoglobins, haptoglobins and albumins of horses. Proc. 9 th Europ. Animal Blood Group Conf. Prague (1965) 253 - 259, zit. nach Langenbeck (112)

38. Braend, M., G. Efremov, M.K. Fagerhol, O. Hartmann : Albumin and Transferrin variants in Norwegians : Hereditas 53 (1965) 137 - 142

39. Brown, J.H., C.H. Welser : Serum albumin polymorphisms in natural and laboratory populations of Peromyscus. J. Mammal. 49 (1968) 420 - 426, zit. nach Langenbeck (112)

40. Brown, K.S., R.S. Johnson : Population Studies on Southwestern Indian Tribes III. Serum Protein Variantions of Zuni and Papago Indians. Hum. Hered. 20 (1970) 281 - 286

41. Brzezinski, A., E. Sadovsky, E. Shafrir : Protein compoition of early amniotic fluid and fetal serum with a case of bisalbuminemia. Amer. J. Obstet. and Gynec. 89 (1964) 488 - 494

42. Burtin, P. : Die Anomalien des Serumalbumins. In : Immunelektrophoretische Analyse (P. Graber und P. Burtin) Elsevir (1964) 245 - 246

43. Bütler, R. : Über gruppenspezifische Eigenschaften menschlicher Serumproteine. Schweiz. med. Wschr. 91 (1961) 1125 - 1138

44. Byrne, J.P., D.I. Williems : Bisalbuminaemia. Brit. J. Dermatol. 25 (1976) 54 - 55

45. Carlsoon, H.E. : Isoeletric focusing and immunological characterization of human serum albumin. In Protides of the Biological Fluids, Brugge 1969

46. Chagnon, N.A., J.V. Neel, L. Weitkamp, H. Gershowitz, M. Ayres : The Influence of Cultural Factors on the Demography and Pattern of Gene Flow from the Makiritare to the Yanomama Indians. Am. J. Phys. Anthrop. 32 (1970) 339 - 350

47. Cimino, R., E. Dini : Studio di una famiglia con bisalbuminemia. Progresso Med. 26 (1970) 411, zit. nach Bernini et al. (18)

48. Clancy, R., B. Firkin : Bisalbuminaemia and Defective Platelets. Aust. N. Z. J. Med. 4 (1974) 182 - 186

49. Clarke, H.G.M., T. Freemann : Quantitative immunelectrophoresis of human serum proteins. Clin. Sci 35 (1968) 403 - 413

50. Cohen, B.L. : Paucity of Albumin Variants in Man. Nature 207 (1965) 1109 - 1110

51. Cooke, K.B., T.E. Cleghorn, E. Lockey : Two New Families with Bisalbuminaemia : An Examination of Possible Links with other Genetically Controlled Variants. Biochem. J. 81 (1961) 39 - 40

52. Dagenais- Pérusse, P., N. Bonziane, E. Baril, R. Carle, J.P. Machuca, M. del Valle : Bisalbuminémie congenitale. Ann. Pediat. 17 (1970) 58 - 60

53. Dale, G., A.L. Latner : Isoelectric focusing in polyacrylamide gels. Lancet 20 (1968) 847 - 849

54. Darlington, G.J., H.P. Bernhard, F.H. Ruddle : Human serum albumin phenotype activation in mouse hepatoma- human leukocyte cell hybrids. Science 285 (1974) 859 - 862

55. Debeaumont, D., J. Rousseaux, M. Dautrevaux : Conférence présentée le 29 mai 1975 a' la Societé de Bioloque Clinique. Ann. Biol. Clin. 33 (1975) 393

56. Dittmer, A. : In : Plasmaeiweiß und Elektrophorese. Grundlagen- Methodik- Klinik, 3. Aufl., 43 - 46 Jena : Gustav Fischer 1965

57. Domschke, W.,W. Seyde, G.F. Domagk : Zweidimensionale Auftrennung von Serumproteinen durch isoelektrische Fokussierung und Diskgel- Elektrophorese. Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 8 (1970) 319 - 320

58. Drachman, O., N.G. Harboe, P.J. Svendsen, T.S. Johnsen : Bis- or paralbuminaemia. A genetic alteration in plasma- albumin. Dan. med. Bull. 12 (1965) 74 - 79

59. Earle, D.P., M.P. Hutt, K. Schmid, D. Gitlin : A unique serum albumin transmittet genetically. Trans. Ass. Amer. Phycns. 71 (1958) 69 - 76

60. Earle, D.P., M.P. Hutt, K. Schmid, D. Gitlin : Observations on double albumin : A genetically transmitted serum protein anomaly. J. clin. Invest. 38 (1959) 1412 - 1420

61. Eeckels, R., J.L. Michaux : Bisalbuminémie acquise. Soc. Belg. Pédiat. Réunion Louvain (24 mai) 1970, zit. nach Guibaud et al. (86)

62. Efremov, G., M. Braend : Serum Albumin : Polymorphism in Man. Science 146 (1964) 1679 - 1680

63. Efremov, G., M. Braend : Haemoglobins, transferrins and albumins of sheap and goats. Proc. 9 th Europ. Animal

Blood Group Conf. Prague (1965) 313 - 320, zit. nach Langenbeck (112)

64. Emanuelli, G., A. Monni, P. Congiu, V. Palomba, G. Pilleri : Bisalbuminemia of the Fast Type. Observations about new Family. Acta haemat. 44 (1970) 246 - 250

65. Fateh- Moghadam, A., J. Eisenburg, R. Lamerz : Alloalbuminämie (Doppelalbuminämie). Klin. Wschr. 47 (1969) 976 - 984

66. Fine, J.M. : Les Allotypes de L'albumine humaine. Étude de 8 Cas de Bisalbuminémie observés en France. Rev. Europ. Études Clin. et Biol. 15 (1970) 113 - 118

67. Fine, J.M., M. Marneux, M.L. North : Human serum albumins variants : determination and repartition of allotypes in 24 cases of bisalbuminemia observed in the french population. Biomedicine 25 (1976) 291 - 294

68. Finlayson, J.S., B.L. Reamer, A.M. Young : Dissociation of Human Albumin Dimer by Heating. Vox Sang. 26 (1974) 457 - 461

69. Foster, J.F., M. Sogami, H.A. Petersen, W.J. Petersen, W.J. Leonard : The Microheterogeneity of Plasma Albumins. I. critical evidence for and description of the microheterogeneity model. The Journal of Biological Chemistry 240 (1965) 2495 - 2502

70. Franglen, G., N.H. Martin, T. Hargreaves, M.J.H. Smith, D.I. Williams : Bisalbuminaemia. A hereditary albumin abnormality. Lancet 1 (1960) 307 - 308

71. Franglen, G. : The structure of human plasma albumin. Cli. Sci. 39 (1970) 1 p

72. Fraser, G.R., H. Harris, E.B. Robson : A new genetically determined plasma- protein in man. Lancet 1 (1959) 1023 - 1024

73. Fried, M. : Plasma albumin polymorphism in domestic

fowl. A model for study of albumin biosynthesis and control. In : Protides of the Biological Fluids, hrsg. von H. Peeters. Proceedings of a colloquium Brugge 1974. Elsevier, Amsterdam (im Druck), zit. nach Langenbeck (112)

74. Funkunaga, F.H., G.A. Glober : Serum albumin Polymorphism : Bisalbuminemia in Hawaii- Japanese. Am. J. Clin. Pathol. 60 (1973) 867 - 869

75. Gabl, F., E.G. Huber : Passagere, nicht hereditäre Doppelalbuminämie. Ann. paediat. 202 (1964) 81 - 91

76. Gahne, B. : Inherited variantions in the post- albumins of cattle serum. Hereditas 50 (1963) 126 - 135

77. Gahne,B. : Studies on the inheritance of electrophoretic froms of transferins, albumins, prealbumins and plasma esterases of horses. Genetics 53 (1966) 681 - 694

78. Gastard, J., M. Gosselin, J.L. Alexandre, M. Deugnier, J.L. Lecalve : Relation entre bisalbuminémie et fistule pancratique intrapéritonéale. Nouv. Presse med. 4 (1975) 2405

79. Geerdink, R.A., H.A. Bartstra, J.M. Schillhorn van Veen : Serum Proteins and red cell enzymes in Trio and Wajana Indians from Surinam. Am. J. hum. Genet. 26 (1974) 581 - 587

80. Genesan, J., L.E. Lie- Injo, B.P. Ong : Haptoglobin, Transferrin and Serum Albumin Variants in the Dayaks of Sarawak. Hum. Genet. 29. (1975) 281 - 283

81. Gentou, C., B. Sauvezie, S. Rampon : Aspects biologiques et cliniques de l'association albumine- pénicillines. Compte rendu des journées sientifiques Soc. Biol. Clin. (Clermont- Ferrand), in Ann. Biol. clin. 30 (1972) 91, zit. nach Guibaud et al. (86)

82. Gitlin, D., K. Schmid, D.P. Earle, H. Givelber : Observations on double albumin. II. Apeptide difference between two genetically determined human serum albumins. J. clin. Invest. 40 (1961) 820 - 827

83. Glatthaar, E., H. Suenderhauf, Ch. Wunderly : Elektrophoretische Untersuchungen bei normaler Gravidität und Spätgestose. Schweiz. med. Wschr. 81 (1951) 592 - 597

84. Goodman, M. : Human Biology 33 (1961) 131, zit. nach Schneiderman (182)

85. Gordon, R.S., F.C. Bartter, T. Waldmann : Idiopathic hypalbuminemias : clinical staff conference at the national institutes of health. Ann. int. Med. 51 (1959) 553 - 578

86. Guibaud, S., J.F. Bolot, P. Arnaud : Bisalbuminémie transitoire chez douze Malades Soumis a une forte Antibiothérapie. Pathol. Biol. 21 (1973) 707 - 711

87. Guibaud, S., J.F. Bolot, S. Berstein, A. Maillavin : Bisalbuminémie transitoire- fréquence accentuée ches les insuffisants rénaux. Rein et Toxique, XIV Journée du Groupemeht Francais des C.A.P. 27. II- I^{er} III 1975, 1 vol., 501 - 509, Masson, édit., Paris, zit. nach Bismuth et al. (20)

88. Guttman, S.I., K.G. Wilson : Genetic variation in the genus Bufo I. An extreme degree of transferrin and albumin polymorphism in a population of the American Toad (Bufo americanus). Biochem. Genet. 8 (1973) 329 - 340

89. Haley, L.E. : Serum albumin polymorphism in quail and chicken- quail hybrids. Genetics 51 (1965) 983 - 986

90. Harris, H. : Inherited variations of human plasma proteins. Brit. med. Bull. 17 (1961) 217 - 223

91. Heimburger, N., K. Heide, H.E. Schultze : Bausteinanalysen von Humanserumproteinen. Clin. Chim. Acta 10 (1964) 293 - 307

92. Hess, M., R. Buetler : Die Doppelalbuminämie. In : W.W. Hitzig, Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Berlin- Göttingen- Heidelberg : Springer 1963

93. Hirschfeld, B.J. : The Gc- System. Immunoelectrophoretic Studies of Normal Human Sera with Special Reference to New Genetically Determined Serum System (Gc). Progr. Allergy 6 (1962) 155 - 186

94. Hohenwallner, W., H. Rossler, H. Hortnagel : Doppelalbuminämie bei einem 15 Wochen alten Säugling. Pädiat. Pädol. 7 (1972) 169 - 182

95. Hosty, T.A., M.J. Caputo, M. Hollenbeck : Bisalbuminemia associated with albumin dye binding defect. Clin. Chim. Acta 36 (1972) 579 - 580

96. Izquierdo, J.M., P. Sotorrio, B. Dowding, A.L. Tárnoky : Bisalbuminaemia in a Spanish family : characterization of the albumin variant. J. clin. Pathol. 24 (1971) 512 - 517

97. Izquierdo, J.M., D. Romeo, P. Sotorrio, B. Dowding, A.L. Tárnoky : Bisalbuminaemia. A new Spanish variant. I. R. C. S. Human Genet. 2 (1973) 40 - 46

98. Jamieson, G.A., V.C. Rohde : (1966). Genetically determined albumin dimer in a normal blood donor. Proc. 11th Congr. Intern. Soc. Blood Transf., Sydney Bibl. Haemat., No. 29, Part 1, Karger, Basel/New York, (1968) 415 - 418, zit. nach Jamieson et al. (99)

99. Jamieson, G.A., P. Ganguly : Studies on Genetically Determined Albumin Dimer. Biochemical Genetics 3 (1969) 403 - 416

100. Johnston, F.E., B.S. Blumberg, S.S. Agarwal, L. Melartin, T.A. Burch : Alloalbuminemia in Southwestern U. S. Indians : Polymorphism of albumin Naskapi and Albumin Mexico. Hum. Biol. 41 (1969) 263 - 270

101. Johnston, F.E., O. Alarcon, F. Benedict, M. Dary, M. Galbraith, P.S. Gindhart : Albumin Mexico (Al^{Me}) in the Guatemalan Highlands. Am. J. Phys. Anthrop. 38 (1973) 27 - 30

102. Kaarsalo, E., L. Melartin, B.S. Blumberg : Autosomal Linkage between the Albumin and Gc Loci in Humans. Science 158 (1967) 123 - 125

103. Khanna, N.D., M. Braend : Haemoglobin and albumin polymorphisms in Indian water buffaloes. Acta vet. Scand. 9 (1968) 316 - 327, zit. nach Langenbeck (112)

104. Kindt, P.H. : Über eine weitere Familie mit Doppelalbuminämie. Med. Welt 43 (1966) 2337 - 2338

105. Klotz, I.M. : Protein Conformation : Autoplastic and Alloplastic Effects. Arch. Biochem. 116 (1966) 92 - 96

106. Knedel, M. : Die Doppel- Albuminämie, eine neue erbliche Proteinanomalie. Blut 3 (1957) 129 - 134

107. Knedel, M. : Über eine neue vererbte Proteinanomalie. Clin. Chim. Acta 3 (1958) 72 - 75

108. Knedel, M., A. Fateh- Moghadam : Methoden und Ergebnisse der Säulenchromatographie. Ergebn.Labor. Med. 2 (1965) 137 - 155

109. Kristjansson, F.K. : Fractionation of serum albumin and genetic control of two albumin fractions in pigs. Genetics 53 (1966) 675 - 679

110. Kueppers, F., P.V. Holland, L.R. Weitkamp : Albumin Santa Ana : A New Inherited Variant. Hum. Hered. 19 (1969) 378 - 384

111. Lamotte- Barrillon, S., P. Nochy, Cl. Carbon, J.N. Maillard, A. Truchaud, Y. Nordmann : Bisalbuminémie révélatrice d'une fistule pancréatique intrapéritonéale. Nouv. Presse méd. 4 (1975) 2405

112. Langenbeck, U. : Protein- und Enzymvarianten. Humangenetik. Ein kurzes Handbuch in fünf Bänden. Band I/3 hrsg. von P.E. Becker. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975

113. Lau, T., F.W. Sunderman, S.S. Agarwal, A.I. Sutnick, B.S. Blumberg : Genetics of Albumin Gainesville, a New Variant of Human Serum Albumin. Nature 221 (1969) 66 - 68

114. Lau, T., L.R. Weitkamp, S.S. Agarwal, A.I. Sutnick, B.S. Blumberg, R.B. Carrillo de Jimenez : Albumin Cartago : A "New" Slow- moving Alloalbumin. Amer. J. clin. Pathol. 57 (1972) 247 - 251

115. Laurell, C.B., J.E. Nilehn : A new type of inherited serum albumin anomaly. J. clin. Invest. 45 (1966) 1935 - 1945

116. Leaback, D.H., A.C. Rutter : A New Technique for Electrophoresis of Proteins. Biochem. J. 108 (1968) 19P

117. Lenz, W., F. Lenz : In P.N. Becker : Humangenetik, Thieme Stuttgart (1968) Band I/1

118. Levine, B.B. : Immunologic mecanism of penicillin, allergy, haptenic model system for the study of allergic disease of man. New. Engl. J. Med. 275 (1966) 1115 - 1125, zit. nach Bismuth et al. (20)

119. Lie- Injo, L.E., L.R. Weitkamp, E.N. Kosasih, J.M. Bolton, C.L. Moote : Unusual Albumin Variants in Indonesians and Malayan Aborigines. Hum. Hered. 21 (1971) 376 - 383

120. Linck, Ch., H. Keller, G.A. Spengler, G. Riva : Gibt es eine Hyperalbuminämie ? Schweiz. med. Wschr. 100 (1970) 2056 - 2064

121. Lisker, R., L. Cobo, G. Mora : Distribution of Albumin Variants in Indians and Non- Indians of Mexico. Am. J. Phys. Anthrop. 35 (1971) 119 - 124

122. Lomanto. B., C. Vergani : Microimmunelektrophorese auf Celluloseacetatgel. Clin. Chim. Acta 15 (1967) 169 - 171

123. Luetscher, J.A. : Serum Albumin : II. Identification of More than One Albumin in Horse and Human Serum by Electrophoretic Mobility in Acid Solution. J. Amer. chem. Soc. 61 (1939) 2888 - 2890

124. Lukjanenko, V.I., A.V. Popov, E.A. Mischin : Heterogeneity and polymorphism of fish serum albumins (russ.) Dokl. Akad. Nauk 201, 3 (1971) 737 - 740

125. Mahaux, J., R. Delcourt : La réaction de Hanger, le thymoltest, la colestérinémie et le diagramme d'électrophorése dans les hypotiröidies chronigues. Ann. Endocr. (Paris) 10 (1949) 620 - 628

126. Margni, R.A., E.E. Heer, E. Acerbo, S. Hajos, M. Beliveau, M.E. Bobbi : Immunochemical and genetic studies in two Bisalbuminemic families. Clin. Chim. Acta 29 (1970) 219 - 225

127. Martin, J.P., L.C. Legueult, C. Ropartz, J. Mauze, A. Lescaroux, A. Richard, D. Chauvat : Another example of slow albumin allotype. Hum. Genet. 13 (1971) 320 - 327

128. Martinek, R.G. : Evaluation of a dye binding method for determination of serum albumin. Clin. Chem. 11 (1965) 441 - 447

129. Mc Dermid, E.M. : Serum albumin variantion in Indian population. Vox Sang. 21 (1971a) 462 - 464

130. Mc Dermid, E.M. : Variants in human serum albumin and caeruloplasmin in populations from Australia, New Guinea, South Africa and India. Aust. J. exp. Biol. med. Sci. 49 (1971b) 309 - 312

131. Mc Indoe, W.M. : Occurence of two plasma albumins in the domestic fowl. Nature 195 (1962) 353 - 354

132. Mc Kusick, V.A. : Mendelian inheritance in man. 4. Aufl. Hopkins, Baltimore 1975

133. Mc Meekin, T.L. : Serum albumin. I. The preparation and properties of crystalline horse serum albumin of constant solubility. J. Amer. chem. Soc. 61 (1939) 2884 - 2887

134. Mc Menamy, R.H., Y Lee : Microheterogeneity in albumin : A contaminant. Arch. Biochem. 122 (1967) 635 - 643

135. Meiers, H.G., D. Strassburger, W. Stephan, I. Just, W. Jantzen : Nachweis von Alloalbuminämien (Bisalbuminämien). Vergleichende methodische Untersuchungen. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 210 - 213

136. Melartin, L., B.S. Blumberg : Albumin Naskapi : A new variant of serum albumin. Science 153 (1966) 1664 - 1666

137. Melartin, L., B.S. Blumberg : Inherited variants of human serum albumin. Clin. Res. 14 (1966c) 482

138. Melartin, L., B.S. Blumberg, R. Lisker : Albumin Mexico, a new variant of serum albumin. Nature 215 (1967) 1288 - 1289

139. Melartin, L. : Albumin polymorphism in man. Studies on albumin variants in North American native populations. Acta path. microbiol. scand. Suppl. 191 (1967) 1 - 50

140. Melartin, L., B.S. Blumberg, J.R. Martin : Albumin polymorphism (Albumin Naskapi) in Eskimos and Navajos. Nature 218 (1968) 787 - 789

141. Mischer, F. : Neues Vorkommen der vererbbaren Doppelalbuminämie. Schweiz. med. Wschr. 90 (1960) 1273 - 1274

142. Morales- Malva, J.A., S. Israel- Budnick, M. Sapag-Hagar, A. Vallega- Magasich : Paralbuminuria : Paper electrophoretic diagnosis of two albumins in the urine. Clin. chim. Acta 17 (1967) 393 - 397

143. Müller, W. : Das Serumalbumin.In: Handbuch der Inneren Medizin. H. Schwiegk II/1 47, Berlin- Heidelberg- New York. Springer 1968

144. Nennstiel, H.J., T. Becht : Über das erbliche Auftreten einer Albuminspaltung im Elektrophoresediagramm. Klin. Wschr. 35 (1957) 684

145. Nennstiel, H.J., T. Becht, G. Schwick : Untersuchungen über die hereditäre Doppelalbuminämie. Folia haemat. N.F. 4 (1960) 384 - 402

146. Nichols, E.A., F.H. Ruddle, M.L. Petras : Linkage of the locus for serum albumin in the house mouse, Mus musculus. Biochem. Genet. 13 (1975) 551, zit. nach Petras et al. (156)

147. Nie, G.V., M.A. Rish, O.P. Fishchenko : Hereditary polymorphism of blood serum albumins in Karakul sheep (russ.) Genetika 8, 3 (1972) 40 - 46

148. Nirenberg, M., P. Leder, M. Bernfield, R. Brimacombe, J. Trupin, F. Rottman, C.O Neal: RNA codewords and protein synthesis. VII. On the general nature of the RNA code. Proc. Natl. Acad. Sci. 53 (1965) 1161, zit. nach Petras et al. (156)

149. Ott, H., S. Sandkühler, B. Feinauer : Homozygote Alloalbuminämie B. Klin. Wschr. 51 (1973) 625 - 626

150. Ott, H., B. Feinauer : Bisalbuminämie in Stuttgart. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 1941 - 1946

151. Ott, H. : Bisalbuminämie. In : Handbuch der Inneren Medizin, 5. Aufl. Bd. VII/1, hrsg. von H. Schwiegk, Springer, Berlin (1974b) 587 - 603

152. Payne, R.B., J.P. Dickinson : Immunochemical studies on bisalbuminaemia. Nature 215 (1967) 536 - 537

153. Persson, I., L. Martin, A. Gilberg : Alloalbuminemia. A search for albumin variants in Greenland Eskimos. Hum. Hered. 21 (1971) 57 - 59

154. Petrakis, P.L., C.W. Brown : A high order of heterogeneity in the serum albumin of Ensatina eschscholtzi, a Pacific coast salamander. Comp. Biochem. Physiol. 32 (1970) 475 - 487, zit nach Langenbeck (112)

155. Petras, M.L. : An inherited albumin variant in the house mouse, Mus musculus. Biochem. Genet. 7 (1972) 273 - 277

156. Petras, M.L., I.A. Mac Laren : Structural differences between albumin A and albumin B of the house mouse, Mus musculus. Biochem. Genet. 14 (1976) 67 - 73

157. Petrini, C., F. Giorcelli, F. Porta, M. Fraccaro : A homozygote for a serum albumin variant of the slow type. Hum. Genet. 26 (1975) 245 - 248

158. Phillips, M. R.E. Patterson, J.M. Patterson, S.S. Stone : Comparison of methods for separating proteins using bisalbuminemia as a model. Prep. Biochem. 6 (1976) 265 - 283

159. Polesky, H.F., D.A. Rokala : Serum albumin polymorphism in North American Indians. Nature 216 (1967) 184 - 185

160. Polesky, H.F., D.A. Rokala, T.A. Burch : Serum albumin polymorphism in Indians of the south- western United States. Nature 220 (1968) 175 - 176

161, Porta, F., G. Ruffini, V. Ortali, F. Fisauli : Alloalbuminemia- Analytical separation by electrophoretic procedure. Proc. Internat. Symp. on Standardization in Haematology and Clinical Pathology, (1971) 241 - 246 Giovanni Rotondo Foggia, Italy (1972a), zit. nach Weitkamp et al. (223)

162. Porta, F., G. Ruffini, M. Pasino, A. Scherini : Alloalbuminemia (bisalbuminemia) di tipo lento. Minerva med. (Torino) 63 (1972b) 1316 - 1318

163. Porta, F., G. Ruffini, D. Dowding, J.A. Steele, A.L. Tarnoky : Bisalbuminemia in two Italian families. I.R.C.S. Human Genet. 1 (1973) 40 - 46

164. Porta, F., P. Boccato, L. Bonazzi, E. Bozzetti, A. Burlina, F. Fisauli, L. Galzigna, M. Marinucci, V. Ortali, C. Petrini, G. Ruffini, L. Tentori : Varianti dell' albumina sierica in 22 famiglie, confrontate per mezzo dell' elettroforesi. Boll. Ist. sieroter. milan. 52 (1973b) 77 - 84, zit. nach Weitkamp et al. (223)

165. Poulik, M.D., W.W. Zuelzer, R. Mayer : Proteins in normal and nephrotic sera with filter paper electrophoretic mobility of albumin. J. Lab. clin. Med. 57 (1961) 206 - 212

166. Reinskou, T. : Bisalbuminaemia as evidence in a case of disputed paternity. Acta genet. (Basel) 18 (1968) 271 - 276

167. Reis, H.E., O. Wetter : Über die isoelektrische Trennung von Serumalbuminen. Klin. Wschr. 8 (1969) 426 - 430

168. Reis, H.E., O. Wetter : Die isoelektrische Trennung in der Proteinchemie. Klin. Wschr. 48 (1970) 443 - 450

169. Robbins, J.L., G.A. Hill, S. Marcus, J.H. Carlquist : Paralbuminemia : Paper and cellulose acetate electrophoresis and preliminary immunoelectrophoretic analysis. J. Lab. clin. Med. 62 (1963) 753 - 761

170. Rose, M., J.Blaszczyk, G. Geserick : Eine humane Serumalbuminvariante (Doppelalbuminämie). Auftreten und Erbgang in einer Sippe (Berliner Raum). Hum. Genet. 11 (1971) 132 - 138

171. Rousseaux, J., D. Debeaumont, M. Dautrevaux, G. Biserte, J. Tonnel, P. Pommelet, J. Paris, M. Vankemmel : La bisalbuminémie au cours des pancréatites :

Conditions d'apparition. Implications diagnostiques. Nouv. Presse méd. 5 (1976) 929 - 930

172. Rousseaux, J., D. Debeaumont, A.Scharfman, P. Pommelet, M. Dautrevaux, G. Biserte : Bisalbuminemies au cours des pancreatites : Modifications structurales de la serumalbumine humaine par les enzymes proteolytiques du pancreas. Clin. Chim. Acta 71 (1976) 35 - 46

173. Salzano, F.M., M. Helena, L.P. Franco, M. Ayres : Alloalbuminemia in two Brazilian populations : A possible new variant. Amer. J. hum. Genet. 26 (1974) 54 - 58

174. Sandor, G., L. Martin, M. Porsin, A. Rousseau, R. Martin : A new bisalbuminaemic family. Nature 208 (1965) 1222

175. Sandor, G., L. Martin, R. Martin : Bisalbuminémie transitoire liée a un processus morbide. C.R. Hebd. Soc. Biol. 161 (1967) 78 - 82

176. Sarcione, E.J., C.W. Aungst : Studies in bisalbuminemia : Binding properties of two albumins. Fed. Proc. 20 (1961b) 256

177. Sarcione, E.J., C.W. Aungst : Studies in bisalbuminemia : Binding properties of two albumins. Blood 20 (1962a) 156 - 164

178. Sarcione, E.J., C.W. Aungst : Bisalbuminemia associated with albumin thyroxine- binding defect. Clin. Chim. Acta 7 (1962) 297 - 298

179. Scheurlen, P.G. : Über Serumeiweissveränderungen beim Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 33 (1955) 198 - 205

180. Scheurlen, P.G. : Seltene erbliche Anomalien des Serumalbumins. Ber. Dtsch. Ges. Anthropol. 7. Tgg., hrsg. von W. Gieseler, I. Tillner, Göttingen (1963) 117 - 121

181. Schneider, W. : Albuminplasmozytom- seltener papierelektrophoretischer Befund eines Myeloms. Ärztl. Forschung 21 (1967) 382 - 384

182. Schneidermann, H., J. Berger, A. Krieg : Albumin Syracuse : a variant demonstrated at acid pH. Nature 218 (1968) 1159 - 1160

183. Schultze, H.E., J.F. Heremans : Aus : Molecular biology of human proteins, vol. 1, p. 410 - 416. Amsterdam- London- New York : Elsevier Publ. Co. (1966)

184. Secchi, G.C., E. Cirla : Caratterizzazione della esterasi albuminica in un siero bialbuminemico. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 40 (1964) 2071 - 2073, zit. nach Emanuelli et al. (64)

185. Seelig, H.P., R. Seelig : Familiäre Dialbuminämie vom langsam wandernden Typ. Klin. Wschr. 46 (1968) 555 - 556

186. Seelig, R., H.P. Seelig: Das Serumalbumin und seine elektrophoretisch darstellbare Polymorphie. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 2493 - 2499

187. Seiler, N., J. Thobe, G. Werner : Elektrophorese im trägerfreien Pufferstrom, I. Kontinuierliche Trennungen in Ampholytgradienten. Z. Physiol. Chem. 351 (1970) 865 - 969

188. Selander, R.K. : Biochemical polymorphism in populations of the house mouse and the old- field mouse. Symp. Zool. Soc. (Lond.) 26 (1970) 73 - 91

189. Shashaty, G.G., M.A. Atamer : Acquired bisalbuminemia with hyperamylasemia. Amer. J. dig. Dis. 17 (1972) 59 - 67

190. Simpson, N.E. : Genetics of esterases in man. Ann. N. Y. Acad. Sci. 151 (1968) 699 - 707

191. Stanworth, D.R. : Letters to the editor. Vox Sang 31 (1976) 159

192. Stephan, W., U. Frahm : Quantitative Simultan- Immunelektrophorese. Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.9 (1971) 224-228

193. Stoodley, B.J., D.J. Rowe : Pancreatitis with hyperamylasaemia and bisalbuminaemia. Brit. med. J. 2 (1970) 30 - 31

194. Stormont, C., Y. Suzuki : Genetic control of albumin phenotypes in horses. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 111 (1963) 673 - 675

195. Suduka, P., A.M. Rigat, R. Masseyeff, H. Liebschutz : Study of two cases of bisalbuminemia by electrofocusing. Biomedicine 25 (1976) 337 - 341

196. Tanis, R.J., J.V. Neel, H. Dovey, M. Morrow : The gemetic structure of a tribal population, the Yanomama Indians. IX. Gene frequencies for 18 serum protein and erythrocyte enzyme systems in the Yanomama and five neighboring tribes : Nine new variants. Amer. J. hum. Genet. 25 (1973) 655 - 676

197. Tanis, R., R.E. Ferrell, J.V. Neel, M. Morrow : Albumin Yanomama- 2, a "private" polymorphism of serum albumin. Ann. Hum. Genet. 38 (1974) 179 - 190

198. Tárnoky, A.L., A.N. Lestas : A new type of bisalbuminaemia. Clin. Chim. Acta. 9 (1964) 551 - 558

199. Tárnoky, A.L. : Proc. Ass. clin. Biochemistr. 4 (1966) 12, zit. nach Tarnoky et al. (198)

200. Tárnoky, A.L., B.Dowding : Albumin Kashmir : A new variant, and its behavior on routine analysis. Clin. Chim. Acta 26 (1969) 455 - 458

201. Tárnoky, A.L., B.Dowding, A.L. Lakin : Eight types of bisalbuminaemia. Nature 225 (1970) 742 - 743

202. Tomaszewská- Guszkiewicz, K. M. Zukowski : Polymorphism of blood serum proteins in Polish primitive horses (descended from the Tarpan). I. Transferrin, albumin, prealbumin and esterase polymorphism. Genet.Pol. 12 (1971) 459 - 463

203. Tschankov, I. : Beobachtungen über die gedoppelten Albuminfraktionen im Serum, im Gehirnliquor und im Harn einer neuen Familie. Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 9 (1971) 235 - 237

204. Tucker, E.M. : Serum albumin polymorphism in sheep. Vox Sang. 15 (1968) 306 - 308

205. Ungari, S., V. Lopez : Doppia albuminemia. Minerva pediat. (Torino) 17 (1965a) 288 - 291, zit. nach Langenbeck (112)

206. Ungari, S., V. Lopez : Die Doppelalbuminämie. Pädiat. Pädol. 1 (1965b) 82 - 87

207. Vallet, L. : Human albumin polymers. Lancet 1 (1974) 689 - 690

208. Valmakinathan, R., C. Snehalatha, K. Jagannathan : A variant albumin in an Indian family. Indian J. Biochem. Biophys. 10 (1973) 135 - 136, zit. nach Langenbeck (112)

209. Vladutiu, A.O. : Bisalbuminemia and diabetes ? JAMA 236 (1976) 2393

210. Weiner, L. : Zit. nach Earle et al. (60)

211. Weitkamp, L.R., D.L. Rucknagel, H. Gershowitz : Genetic linkage between structural loci for albumin and group specific component (Gc). Amer. J. hum. Genet. 18 (1966) 559 - 571

212. Weitkamp, L.R., D.C. Shreffler, J.L. Robbins, O. Drachmann, P.L. Adner, R.J. Wieme, N.M. Simon, K.B. Cooke, G. Sandor, F. Wuhrmann, M. Braend, A.L. Tárnoky : An electrophoretic comparisom of serum albumin

variants from nineteen unrelated families. Acta genet. (Basel) 17 (1967) 399 - 405

213. Weitkamp, L.R., N Chagnon, J. Saave, F. Salzano, J. Gall : Serum albumin variants in American and New Guinea indigines (abstr.) Clin. Res. 16 (1968) 298

214. Weitkamp, L.R., E.B. Robson, D.C. Shreffler, G. Corney : An unusual human serum albumin variant : Further data on genetic linkage between loci for human serum albumin and group- specific component (Gc). Amer. J. hum. Genet. 20 (1968) 392 - 397

215. Weitkamp, L.R.m N.A. Chagnon : Albumin Máku : a new variant of human serum albumin. Nature 217 (1968) 759 - 760

216. Weitkamp,L.R., G. Franglen, D.A. Rokala, H.F. Polesky, N.E. Simpson,F. W. Sunderman, Jr, H.E. Bell, J. Saave, R. Lisker, S.W. Bohls : An electrophoretic comparison of human serum albumin variants : Eight distinguishable types.Hum. Here. 19 (1969) 159 - 169

217. Weitkamp, L.R., D.C. Shreffler, J.J. Saave : Serum albumin variants in New Guinea indigenes. Vox Sang 17 (1969) 237 - 240

218. Weitkamp, L.R., A. Basu, J.C. Gall, W. Brown : Albumin Cayemite : A Negro plasma albumin variant. Hum. Genet. 7 (1969) 180 - 182

219. Weitkamp, L.R., J.H. Renwick, J. Berger, D.C. Shreffler, O. Drachmann, F. Wuhrmann, M. Braend, G. Franglen : Aditional data and summary for albumin- Gc linkage in man. Hum. Hered. 20 (1970) 1 - 7

220. Weitkamp, L.R., T. Arends, M.L. Gallango,, J.V. Neel, J. Schultz, D.C. Shreffler : The genetic structure of a tribal population, the Yanomama Indians. III. Seven serum protein systems. Ann. hum. Genet.

35 (1972) 271 - 279

221. Weitkamp, L.R., J.V. Neel : The genetic structure of a tribal population, the Yanomama Indians. IV. Eleven erythrocyte enzymes and summary of protein variants. Ann. hum. Genet. 35 (1972) 433 - 444

222. Weitkamp, L.R., A.A. Back : Phenotype frequencies for four serum proteins in Afghanistan : two "new" albumin variants. Hum. Genet. 15 (1972) 335 - 340

223. Weitkamp, L.R., F.M. Salzano, J.V. Neel, F. Porta, R.A. Geerdink, A.L. Tárnoky : Human serum albumin : twenty- three genetic variants and their population distribution. Ann. hum. Genet. 36 (1973) 381 - 392

224. Weitkamp, L.R., E.M. Mc Dermid, J.V. Neel, J.M. Fine, C. Petrini, L. Bonazzi, V. Ortali, F. Porta, R. Tanis, D.J. Harris, T. Peters, G. Ruffini, E. Johnston : Additional data on the population distribution of human serum albumin genes; three new variants. Ann. hum. Genet. 37 (1973) 219 - 226

225. Weitkamp, L.R. : The contribution of variantions in serum albumin to the characterization of human populations. Israel J. med. Sci. 9 (1973) 1238 - 1248

226. Weitkamp, L.R., M. Yamamoto, J. Nishiyama : The population distribution of uncommon, inherited albumin variants : Two examples from Japan. Ann. hum. Genet. 37 (1974) 485 - 488

227. Welch, Q.B., L.E. Lie- Injo : Serum albumin variants in three Malaysian racial groups. Hum. Hered. 22 (1972) 503-507

228. Welser, C.F., H.J. Winkelmann, E.B. Cutler, E. Barto : Albumin variations in the whitefooted mouse, Peromyscus (Abstr.) Genetics 52 (1965) 483

229. Wendt, G.G., J. Krüger, I. Kindermann : Serumgruppen und Krankheit. Hum. Genet. 6 (1968) 281 - 299

230. Wieme, R.J. : On the presenco of two albumins in certain normal human sera and its genetic determination. Clin. Chim. Acta 5 (1960) 443 - 445

231. Wieme, R.J.: Bisalbuminaemia. Lancet 1 (1960) 830

232. Wieme, R.J. : On the occurrence of different types in genetically determined bisalbuminaemia. In : Protides of the biol. Fluids. Proc. of the 9th Coll., Brügge 1961, hrsg. von H. Peeters. Elsevier, Amsterdam(1962) 221 - 224

233. Wieme, R.J., M. Rabaey, J. Segers : The differential binding of bromophenol blue studied in six new propositi with bisalbuminaemia of the Al Ge type. In : Protides of the Biological Fluids, Bd. XXII, hrsg. von H. Peters. Proceedings of al colloquium, Brügge. Elsevier, Amsterdam (1974) (im Druck), zit. nach Langenbeck (112)

234. Williams, D.I. : Bisalbuminaemia with curious acrocyanotic skin changes (two cases). Proc. Roy. Soc. Med. 53 (1960) 566 - 567

235. Wilding, G., B.S. Blumberg, E.S. Vesell : Reduced warfarin binding of albumin variants. Science 195 (1977) 991 - 994

236. Winter, W.P., D.L. Rucknagel : Amino acid sequence studies on an inherited human serum albumin variant. Fed. Proc. 30 (1971) 1295 Abs

237. Winter, W.P., L.R. Weitkamp, D.L. Rucknagel : Amino acid substitution in two identical inherited human serum albumin variants : Albumin Oliphant and albumin Ann Arbor. Biochemistry 11 (1972) 889 - 896

238. Wuhrmann, F. : Albumindoppelzacken als vererbbare Bluteiweißanomalie. Schweiz. med. Wschr. 89 (1559) 150 - 152

239. Wuhrmann, F., H.H. Märki : Dysproteinämien und Paraproteinämien 84, 247 und 648 - 651. Basel und Stuttgart: Schwabe & Co. 1963

240. Wunderly, Ch. : Die Immunelektrophorese. Erfahrungen mit der Immunelektrophorese in Agrar- Gel. Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) 407 - 410

Herrn Prof. Dr. A. Fateh- Moghadam gilt mein
besonderer Dank für tatkräftige Unterstützung.

Lebenslauf

Bernhard LOY

geboren 03.11.1940 in Budweis - CSSR

1945 - 1954	8- jährige Grundschule
1954 - 1957	Schule für Gesundheitswesen in Budweis
28.05.1957	Reifeprüfung
1957 - 1970	tätig als Zahntechniker
1970 - 1971	Sonderlehrgang für Rücksiedlerabiturienten am Wirsberg- Gymnasium in Würzburg
13.07.1971	Abschlußprüfung des Sonderlehrgangs
1971 - 1977	Studium der Zahnmedizin an der Ludwig- Maximilians- Universität München
29.06.1977	zahnärztliches Staatsexamen
08.07.1977	Bestallung als Zahnarzt
Ab 15.07.1977	tätig als Assistenzzahnarzt